



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA GENERAL

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA.

AUTOR: José Ramón Campoy Moreno

DIRECTOR: Gabriel Sánchez de la Cuesta y Gutiérrez

14 de Mayo de 1975

T.D.
C/22

JOSE RAMON CAMPOY MORENO

TESIS DOCTORAL PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.

1.975



D. Gabriel Sanchez de la Cuesta y Gutierrez, Cate-
drático de Farmacología y Terapéutica General de la Fa-
cultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: Que D. Jose Ramón Campoy Moreno, Licenciado en
Medicina y Cirugia, ha realizado bajo su dirección la pre-
sente Tesis para optar al grado de Doctor por la facultad
de Medicina de Sevilla.

Sevilla 14 de Mayo de 1.971.

Gabriel Sánchez de la Cuesta y Gutiérrez

FARMACOURTERODINAMIA

A ANGELA, MI MUJER

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	4
ANATOMIA	9
1- Morfológica	10
2- Funcional	14
FISIOLOGIA	17
1- Hidrodinámica.	19
2- Actividad muscular.	30
3- Factor endocrino.	35
MATERIAL Y METODOS	36
1- Reseña histórica.	37
2- Manometría ureteral.	40
RESULTADOS	64
DISCUSION	80
CONCLUSIONES	84
BIBLIOGRAFIA	86

INTRODUCCION

La farmacología del ureter es considerada por algunos como inexistente y evidentemente desde el punto de vista clínico, todos sabemos de su pobreza. Pero los trabajos experimentales nos demuestran que está en pleno desarrollo y con promesa de evolución hacia el terreno clínico.

La única función conocida de las vías urinarias altas es la de propulsar la orina hasta la vejiga. En circunstancias normales la orina no es alterada a su paso por estas vías, aunque la presencia de patología pueda agregarle elementos anormales, tales como hematies, leucocitos, o células tumorales. Pelvis renal y ureter, llevan a cabo su misión de propulsión merced a movimientos peristálticos que son obvios a la simple inspección.

En pocos órganos con peristaltismo, se producen unos cambios de calibre de luz, con tanta frecuencia, como en el ureter. En su mayor parte dependen estos cambios del estado de hidratación. Ante la deshidratación, las contracciones segmentarias ureterales serán bajas y aisladas, pero ante un buen estado de hidratación, habrá un gran flujo ureteral y las dilataciones serán amplias con gran cantidad de contracciones.

Para la medida de las funciones fisiológicas del ureter habríamos de apoyarnos en los siguientes parámetros:

- 1- Número de contracciones.
- 2- Tono y relajación de la presión que la musculatura ureteral ejerce sobre la orina intraluminal.
- 3- Las presiones hidráulicas producidas por las contracciones ureterales.

Sin embargo la medida exacta de estos parámetros se ha visto siempre dificultada por las limitaciones de los métodos de registro. Mientras la frecuencia del peristaltismo puede ser medida por observación directa, radiográfica o cistoscópica, estos métodos son poco útiles para la medida de las variaciones que tienen lugar tras la administración de drogas y poco prácticos por la falta de registros permanentes y re-

producibles.

El primer paso para salvar estas dificultades fué dado por LAPIDES¹ que usó el "Hydrophorograph" descrito por TRATNER²⁻³ en 1.932, para el estudio del efecto sobre el ureter de distintas drogas.

La llegada de medios de registro electrónicos ha conseguido dos métodos de gran sensibilidad para el registro de la peristalsis del ureter. Por uno de ellos, la actividad eléctrica o potencial de acción que precede a la peristalsis puede ser modificada y registrada. Por el otro, los cambios de presión producidos por la contracción del ureter son transmitidos por un pequeño cateter a un sensible transductor que los transforma en energía eléctrica, siendo luego amplificados y registrados.

Para la medida de los potenciales de acción de la musculatura ureteral se usan cateteres especialmente preparados con anillos metálicos colocados a intervalos para recoger la actividad eléctrica en los segmentos de ureter próximos a aquellos. (fig. 1)

Ambos tipos de determinaciones requieren el empleo de cateteres intraureterales y aunque en el primero pueden ser lo suficientemente finos para que haya buen paso del flujo ureteral, para la medida de los potenciales eléctricos la sonda ureteral habrá de contactar con la pared del ureter, corriendo el riesgo de alterar su función. Por este motivo se usan también electrodos extraluminales que abrazan diferentes segmentos ureterales.

Desde que la tecnología puso a nuestro alcance estos valiosos medios comenzaron los estudios, sobre una base sólida, de la Farmacoureterodinamia.

El ureter puede responder a la histamina, noradrenalina, adrenalina y otros muchos fármacos, pero es necesario tener en cuenta una serie de factores por parte de la droga, de su vía de administración y del receptor final ureteral, pues de otra forma no podríamos interpretar co-

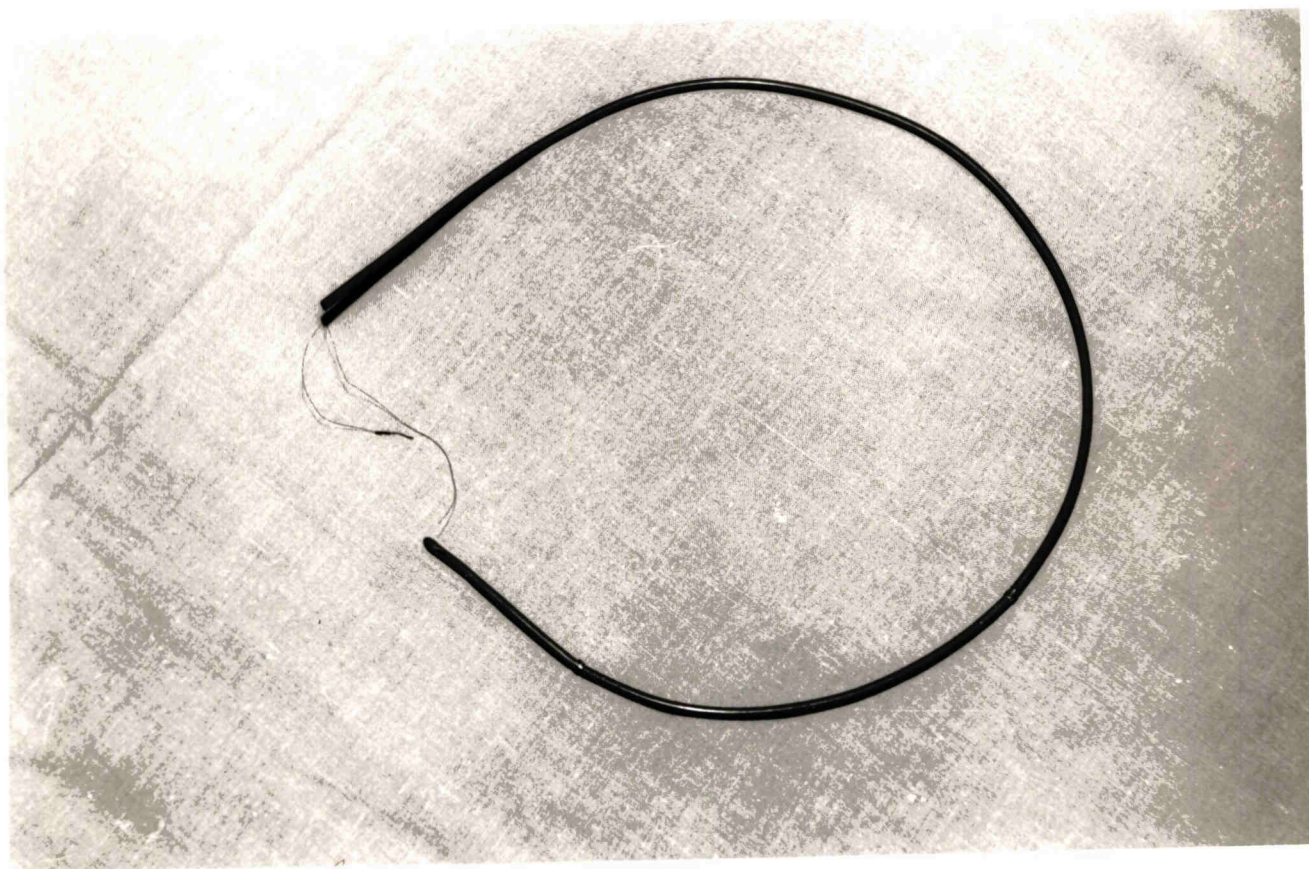


FIGURA 1 — CATETER PREPARADO POR NOSOTROS

rrrectamente sus verdaderos efectos.

La dosis "ureteral" puede diferir de la dosis "cardiaca". Su via de administración, su distribución, el fraccionamiento de la dosis y el intervalo entre estas fracciones, pueden influir sobre los receptores cardiovasculares antes de que hayan hecho su aparición en la circulación del ureter, y ser éste influido por la respuesta del aparato circulatorio antes que por la misma droga y más teniendo en cuenta que hay muchos fármacos de corta vida media circulatoria, para los que son necesarios la administración de altas dosis intravenosas o intraarteriales con objeto de mantener un nivel en sangre suficiente que pueda influenciar la dinamica ureteral.

Por otra parte el grupo de fármacos de la familia de la histamina en pequeñas dosis se convierten en antihistamínicos. Igualmente la acción bloqueante histamínica de los antihistamínicos puede ser inefectiva a altas dosis o incluso reproducir los efectos histamínicos.

Similares hechos se producen con otros agentes como los nicotínicos y prostaglandinas.

Hemos de tener en cuenta, además de la via y dosis de administración, la duración del tiempo de inyección, el volumen de distribución, el comportamiento individual, la presencia de sustancias interferentes, el camino fisiológico desde el punto de administración hasta el receptor, la competición de otros receptores, la concentración en el receptor, el almacenaje en tejidos de depósito, la degradación por la actividad de metabolitos, el pH y la degradación por disociación de la droga, el sexo, edad, peso, tolerancia, etc. y otros muchos factores.

Estas dificultades llevan al desaliento en el estudio farmacodinámico ureteral y nos tiene aún muy alejados de encontrar esa "digital" que nos sirva en el ureter descompensado, pero no hay que dudar de su existencia, única forma de que pensando en ella, la podamos convertir en realidad.

ANATOMIA

1- MORFOLOGICA

a) Descripción de las vías excretoras altas.

Las vías excretoras altas están formadas por los cálices, la pelvis renal y el ureter. Los cálices menores, en número de 8 a 12, se agrupan cada 2 ó 3, formando los cálices mayores, usualmente en número de tres: Superior, medio e inferior, los cuales no están situados en un mismo plano. Desembocan en una cavidad común, la pelvis renal que se continúa a través de la unión pieloureteral con el ureter.

Estas vías excretoras se encuentran recubiertas por epitelio transicional. Por fuera de la mucosa y submucosa se encuentra la muscular formada por tres capas: Longitudinal interna, circular media y longitudinal externa.

En los cálices las fibras longitudinales forman los músculos elevadores del fórnix y los músculos longitudinales del cáliz. Las fibras circulares forman el esfínter del fórnix y el esfínter del cáliz.

La pelvis renal tiene la forma de un embudo membranoso, achatado de delante a atrás. Su altura por término medio es de 20 a 30 mm., su anchura a nivel de la base es de 15 a 20 mm. Estas dimensiones son muy variables, por lo general están en razón inversa del desarrollo de los cálices. Cuando los cálices son cortos la pelvis es ancha, pelvis ampollar. Cuando los cálices son largos la pelvis renal es pequeña o nula; pelvis bifurcada o trifurcada. Cuando la pelvis renal es bífida, al segmento superior corresponde el complejo calicilial superior, y los complejos medio e inferior corresponden al segmento inferior. Estos dos segmentos de la pelvis se unen en la unión pieloureteral o siguen su curso separados, uniéndose a mayor distancia o desembocando separadamente en la vejiga. La duplicación unilateral del ureter ocurre aproximadamente en un 2 a 3 por ciento.

El sexo y el lado derecho o izquierdo se afectan en la misma pro-

porción. La duplicación bilateral es mucho menos frecuente, aunque no extraña. Menos frecuente es que el cáliz medio desemboque en la parte superior de la pelvis renal bífida.

Mucho más raro es que cada cáliz mayor desemboque independientemente, como tienen recogidos SMITH⁴, MACLEAN⁵, MACKELVIE⁶, SCOTT⁷, CORNEY⁸ y excepcional el comunicado por CAMPBELL⁹ de duplicidad en un lado y cuadriplicidad en el otro.

El ureter tiene la forma de un largo tubo membranoso, cilindroide, un poco aplanado de delante a atrás. En su porción abdominal tiene una longitud de 12 a 13 cm. por término medio. El calibre no es exactamente uniforme, es más ancho en su parte media que en los dos extremos. En su origen o más a menudo a 11 mm. por debajo del mismo, presenta un primer estrechamiento, cuello o istmo, a nivel del cual su calibre no es más de 2 a 4 mm., mientras que inmediatamente por encima mide de 8 a 10 mm. Esta porción dilatada que precede al cuello se denomina infundíbulo.

Desde el cuello hasta el punto en que se acoda hacia delante para cruzar los vasos iliacos, codo marginal de SCHWALBE, reviste la forma de un huso, la anchura en su parte media es de 8 a 15 mm., mientras que a nivel del propio codo marginal no alcanza más de 4 a 6 mm.

En su porción pelviana, desde el cruce de los vasos iliacos, recorrer de 14 a 16 cm. hasta desembocar en la vejiga. En esta parte tiene de ordinario una forma regularmente cilíndrica. No obstante presenta por excepción, a nivel del llamado segmento transversal, una dilatación fusiforme que se denomina huso pelviano y a nivel del cual se ensancha su calibre.

Atraviesa la pared vesical oblicuamente, porción intramural, terminando en el meato ureteral, punto más estrecho de la porción pelviana, no midiendo más de 3 a 4 mm. en su mayor diámetro.

b) Irrigación.

El ureter es irrigado por un número muy variable de largas y finas

arterias originadas en la aorta abdominal, en las arterias renal, testicular u ovárica, iliaca o iliaca interna, y en las vesicales y uterinas o en pequeños vasos terminales peritoneales.

De ellas, ofrecen interés la uretérica superior, rama de la renal y la uretérica inferior, rama de la epigástrica, que por si solas aseguran la irrigación del ureter, casi totalmente.

Estas dos arterias alcanzan directamente el ureter, una a nivel de su extremidad superior y otra a nivel de su extremidad inferior, y después de haberlo alcanzado se bifurcan en dos ramas, ascendente y descendente. Es de advertir que estas dos ramas no discurren por la túnica conjuntiva o adventicia, sino por debajo de ella en contacto con la muscular. De ello resulta la posibilidad de denudar casi totalmente al ureter sin afectar estas ramas.

Las ramas ascendentes se anastomosan con las descendentes, tomando la apariencia de largos y tortuosos vasos longitudinales que facilitan la identificación del ureter durante las intervenciones.

Las venas de la porción abdominal del ureter terminan en las venas espermáticas o uteroováricas.

c) Linfáticos.

Los vasos linfáticos del ureter forman plexos submucosos, intramurales y adventiciales que se comunican entre si. Los linfáticos del ureter superior drenan en los linfáticos renales y a través de estos en los ganglios paraaórticos. Más abajo, drenan en los ganglios paraaórticos a través de la cadena de los testiculares u ováricos. En el ureter distal desembocan en los ganglios linfáticos de la iliaca externa y de la hipogástrica.

La malla anastomótica de linfáticos de la pared vesical comunica con la ureteral y a través de ésta con la de la pelvis y el parénquima renal. Esto hace que una infección vesical o del ureter distal alcance

la pelvis y el riñón. Sin embargo el drenaje linfático es esencialmente segmentario, según ha sido confirmado por numerosos autores; DAVID¹⁰, GRUBER¹¹, MACKENZIE¹², PARKER¹³.

d) Inervación.

Los nervios ureterales tienen un origen abdominal y pélvico, y podemos considerarlos divididos en tres grupos: Superior, medio e inferior, cuya descripción, siguiendo a ROSS¹⁴, que a su vez lo toma de MITCHELL¹⁵ es la siguiente:

1- Los nervios ureterales del grupo superior se originan en la parte baja del plexo renal e inervan al ureter proximal. Estas ramas renales proceden de los últimos nervios intermesentéricos o del plexo hipogástrico superior, formando uno o más de los nervios ureterales y arrastrando fibras parasimpáticas. Estos nervios ureterales están conectados con ramas que inervan el deferente y con el nervio testicular u ovárico y la ancha red nerviosa retroperitoneal.

2- El grupo de nervios ureterales medio procede del plexo superior hipogástrico y del nervio hipogástrico homolateral. Están conectados con la inervación del deferente.

3- El grupo inferior procede de terminaciones del nervio hipogástrico y del plexo pélvico. Estos nervios ureterales tienen conexiones con la inervación del deferente, de las vesículas seminales y de la vejiga.

2- FUNCIONAL

a) Estructura del ureter.

El ureter posee una mucosa recubierta de epitelio transicional, similar a la de la pelvis y vejiga. Por fuera de la mucosa se encuentra la submucosa y una relativamente gruesa capa muscular. Esta se halla compuesta de tres distintas estructuras; longitudinal externa, circular media y longitudinal interna.

Aunque es difícil su demostración histológica, es evidente que el ureter se halla recorrido por fibras musculares en espiral. SCHNEIDER¹⁷ ha demostrado que estas delicadas fibras espirales comienzan en la longitudinal externa, forman una espira muy cerrada y terminan en la longitudinal interna. Este concepto de la musculatura del ureter puede explicar el invariable aumento de la longitud que acompaña siempre a las dilataciones ureterales.

La aparente contractura de la unión pieloureteral y del cruce con los vasos ilíacos, puede estar en relación con un mayor desarrollo de las fibras circulares en estos puntos. Estas variaciones musculares ureterales permiten una actividad que podríamos llamar compartamentada.

b) La unión ureterovesical.

Decíamos que el ureter cruza oblicuamente a su través la pared vesical.

Es conveniente considerar a este ureter distal dividido en tres partes; yuxtavesical, intramural y submucosal.

El segmento yuxtavesical posee fibras longitudinales, oblicuas y circulares, pero en el momento en que se introduce en la pared vesical desaparecen las fibras circulares, quedando únicamente las longitudinales, según ya vio SATANI.¹⁶

Este segmento intramural se encuentra totalmente envuelto por tejido muscular vesical y tiene una longitud de 0,9 cm. La parte submu-

cosa recorre unos 0,7 cm. superficialmente a la cavidad y totalmente recubierta por mucosa vesical. También en éste segmento el músculo ureteral tiene una dirección totalmente longitudinal, no existiendo fibras circulares que nos sugieran una actividad esfinteriana.

Las fibras longitudinales del segmento yuxtavesical, según TANAGHO¹⁸, PUGH¹⁸ y HUCHT¹⁹, atraviesan el trigono formando el músculo trigonal superficial, que cruzando el cuello vesical, algunas de ellas terminarían insertándose en el veru montanum en el hombre y en el cuello vesical en la mujer. GIL VERNET S.²⁰, por el contrario, en una serie de trabajos muy meticulosos, es contrario a esta idea y asegura que éstas fibras intrínsecas del ureter se insertan en la submucosa de los labios del meato y región yuxtameática y no pasan de ahí.

Según estos autores las fibras se contraerían durante la micción para contribuir a abrir el contorno posterior del cuello del cuello vesical y cerrar el ureter evitando el reflujo vesico-ureteral.

El segmento yuxtavesical está envuelto por una capa de tejido musculofibroso de un espesor de unos 1,5 a 3 cm. que decrece hacia arriba convirtiéndose en el límite, en tejido fibroso, fundiéndose con la adventicia ureteral.

Este proceso se denomina vaina de WALDEYER, que se continua en la vejiga formando el músculo trigonal medio. Esta disposición anatómica, de ésta formación de origen wolfiano, que partiendo del ureter cubre en abanico el trigono y baja hasta el veru, da lugar a un mecanismo de sostén de la disposición anatómica ureteral intravesical.

Este mecanismo de sostén, unido al trayecto intramural que haría las veces de válvula mecánica, y el papel del propio peristaltismo harían un triple mecanismo protector que impediría el reflujo urinario hacia el ureter en las replecciones y contracciones vesicales.

A la integridad de estos mecanismos, para evitar el reflujo, habría que añadir el de la inervación simpática, puesto que aparecen re-

flujos tras la denervación presacra. Esto no es constante dado el triple mecanismo protector.

En situaciones patológicas, como inflamación, edema, fibrosis tras inflamaciones y obstrucciones del cuello vesical, se produce reflujo por afectación de estos mecanismos, muy especialmente en niños, llegando a decir TANAGHO y PUGH que el responsable de esta situación es la inmaduración de los músculos de la unión ureterovesical.

FISIOLOGIA

Decíamos que la única función conocida del ureter es la de propulsar la orina desde la pelvis hasta la vejiga. Esta función activa se denomina peristalsis ureteral y es debida a la actividad muscular coordinada, normalizada y progresiva, con cambios repetidos de la dimensión de su luz.

En la función peristáltica ureteral pueden distinguirse dos fases, una de relleno, que ordinariamente es una función pasiva y otra de contracción, que es un fenómeno fundamentalmente activo.

Pelvis renal y ureter, yuxtapuestos al riñón, gozan de unas propiedades especiales, debidas a ser los únicos órganos que junto a la uretra conducen la orina.

El ureter puede ser considerado como un tubo muscular interpuesto entre dos cavidades de baja presión, pelvis renal y vejiga, teniendo que transportar la orina desde una cavidad a la otra. De una forma simplista habríamos de pensar que el propio peso de ésta orina cumpliría la función de traslado. Pero la gravedad, aún con su innegable influencia, no es el factor más decisivo en este transporte urinario.

La actividad peristáltica ureteral es obvia a la simple inspección. Esta actividad es en determinados momentos regular y rítmica, pero de una forma impredecible surgen cambios espontáneos y además el ureter derecho y el izquierdo no son sincrónicos en su peristálsis, sino que cada uno mantiene la individualidad de su lado.

Parece que la función ureteral está controlada por, al menos, tres mecanismos:

- 1- Hidrodinámico.
- 2- Actividad muscular
- 3- Endocrino.

También se ha demostrado que la orina contiene sustancias polipéptidas que estimulan la peristálsis pieloureteral.

I. FACTOR HIDRODINAMICO

De una manera simple se puede decir que los líquidos son sustancias que fluyen con facilidad. Su principal característica es la de no tener forma propia, sino la de adaptarse, conservando su volumen, a la forma del recipiente que los contiene.

Son muy difíciles de comprimir. Para reducir en un 1 por ciento de su volumen a una cantidad de orina se necesitarían 200 atmósferas. Quiere esto decir, que si tomamos un tubo de acero de 1 cm² de sección, de 1 m. de altura y de paredes muy gruesas, lleno de orina, se necesitaría, actuar sobre su superficie con una fuerza de más de 200 Kgr. para que la columna de orina se redujese a 99 cm.

Estas propiedades hacen muy difícil la aplicación a la orina de las leyes físicas que los líquidos, puesto que su forma vendrá dada por la del continente, el ureter, tan cambiante en todos sus tramos en cada instante que le consideremos, y por contra, la dificultad a su compresión será contrarrestada por el tono muscular, que hará posible la adaptación al contenido urinario, sin el juego de tan altas presiones como serían necesarias de tratarse de unas paredes rígidas.

Para salvar estas dificultades, consideremos al aparato urinario en un periodo de tiempo t , de forma que $t \rightarrow 0$, para encontrar el momento idóneo en que todas las paredes del aparato excretor se encuentran en reposo y sus diferentes tramos se encuentran en comunicación y llenos de orina.

En teoría, podríamos considerar alargado este tiempo t , para un estudio dinámico, que por otra parte en circunstancias patológicas especiales, cuando el tono muscular se ha perdido, este tiempo es permanente.

En estas condiciones nos dice la Ecuación Fundamental de la Hidrostática, que entre dos puntos de la orina, contenida en el ureter, sepa-

rados por una distancia vertical h , existe una diferencia de presión, igual al peso de una columna de orina que tiene 1 cm^2 de base y como altura la citada distancia.

Esta ecuación es completamente general y se cumple siempre, aún cuando los dos puntos considerados no estén en la misma vertical.

También nos enseña la Física que una superficie cualquiera de la pared del ureter, está sometida a una fuerza normal a su pared, dirigida al exterior de ella y equivalente al peso de una columna de orina que tiene como sección recta la superficie considerada y como altura la distancia al nivel más alto. FIG 2 —

De todos es conocida la paradoja hidrostática de que la presión que actúa sobre el fondo del continente, no depende de la cantidad del líquido que contiene, sino que, para una superficie dada, solo influye la altura del nivel líquido.

Estos juegos de presiones, volvemos a repetir, aplicados al aparato urinario, solo son válidos en un cierto momento en que ^{un equilibrio} hay entre las paredes y la orina que contienen, todo el sistema excretor está lleno y no hay soluciones de continuidad.

En circunstancias normales sabemos que lo anterior no es cierto, la orina se vacía intermitentemente entre los diferentes escalones del aparato urinario. Pero sí es cierto que hay circunstancias patológicas en que los cálices, pelvis renales, ureteres y vejiga semejan en todo, un recipiente continuo, donde no existe desequilibrio en la estática de la orina a causa de la pérdida del tono muscular de las paredes. Nos hemos asombrado, a veces, ante las enormes dilataciones del aparato urinario y hemos querido explicarlas con alguna estenosis que luego en la práctica no hemos hallado.

¿No sería explicable, pensando que desde el momento en que se ha perdido el tono muscular de la pared, se ha convertido el aparato urina-

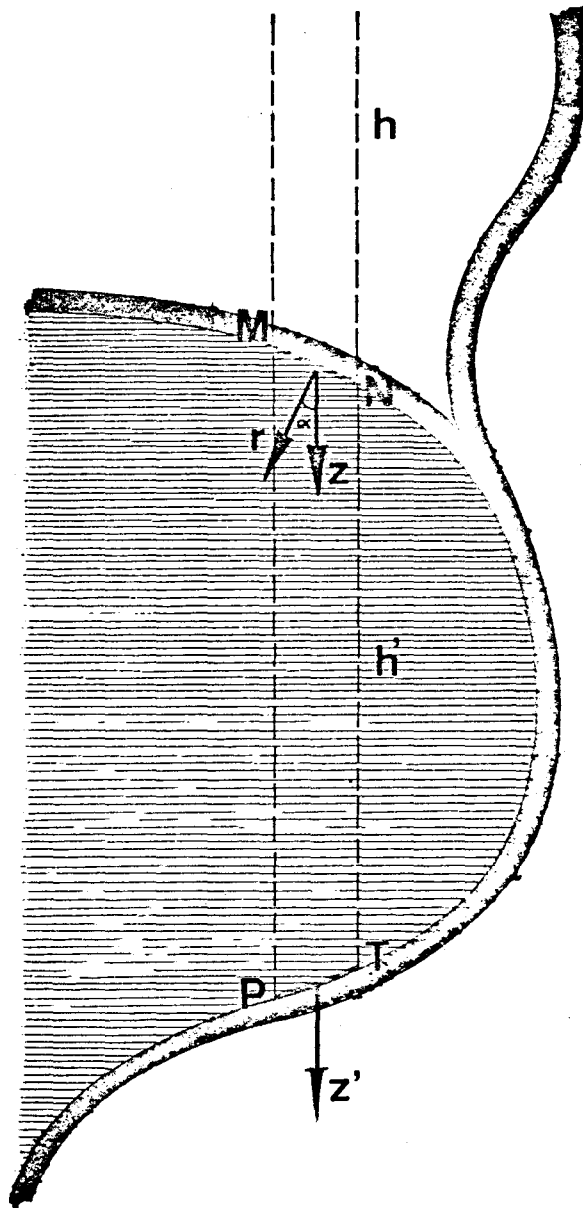


FIGURA 2

rio en un recipiente, en el cual las presiones a que está sometido, no serían en función de los dos litros de orina que pudiera almacenar, sino que sería igual, la presión, a la que soportaría un aparato urinario que teóricamente tuviese retenidos ! 15 ó 20 litros de orina ! ?. FIG 3 —

Este factor hidrodinámico determinaría un juego de presiones, en el que la gravedad jugaría un papel fundamental, y en tal supuesto la posición del ureter tendría un efecto marcado sobre el transporte urinario.

Numerosos autores, YOUNG²¹, CAMPBELL²², KIIL²³, TOTH²⁴, SCHICK²⁵, TANAGHO²⁵, etc., han estudiado el tema. En animales de experimentación colocados cabeza abajo, cuando el ureter pierde la acción facilitadora de la gravedad, por la posición, sufre una obstrucción funcional. En una primera fase aumenta la actividad peristáltica, pero la cantidad de orina transportada es menor que en condiciones normales, y en una segunda fase, a partir de las tres horas cesa toda actividad ureteral.

De todos los radiólogos es conocido, y nosotros lo hemos evidenciado con cineradiología, que el paso de la posición del paciente de decúbito supino a decúbito prono o erecta, hace que las ondas peristálticas se hagan más vigorosas y amplias, con una marcada ganancia funcional.

Por otra parte, el Principio de Pascal nos dice, que la presión ejercida en un punto de la orina, contenida en el aparato urinario, en las condiciones que apuntábamos al principio, se transmite con la misma intensidad a todas las porciones de la orina y a las paredes del aparato urinario.

Si las vías excretoras están dilatadas, la superficie del urotelio está aumentada y la fuerza ejercida sobre cualquier punto del contenido urinario se recibirá incrementada sobre el urotelio dilatado, en la proporción de superficie aumentada.

En la práctica, nos ha llamado siempre la atención, que en un apa-

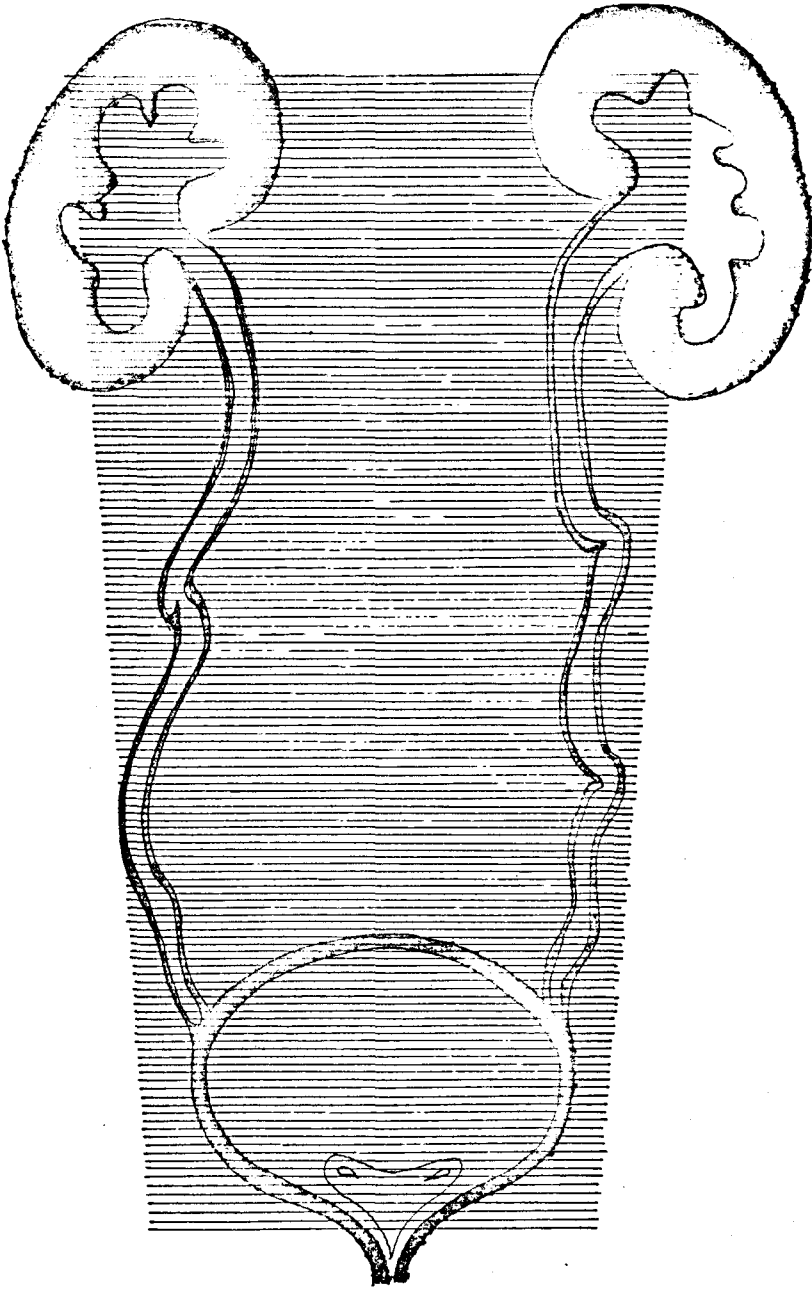


FIGURA 3

rato urinario con reflujo en un lado e hidronefrosis, ésta empeora más rápidamente si el riñón contralateral está sano. Actuaría como una prensa hidráulica. Cada eyaculación del lado sano representaría una fuerza F sobre una superficie de unos $0,4 \text{ cm}^2$, orientada a la salida del meato ureteral sano, y si los cálices dilatados exponen 10 cm^2 de urotelio, éste recibiría, en cada eyaculación, una fuerza equivalente a $25 F$. FIG 4 —

Los instrumentos, en el medio urológico, nos traducen las presiones en cm. de H_2O , ó en unidades Torr (presión que ejerce una columna de mercurio de 1 mm. de altura.)

La equivalencia será:

$$1 \text{ mm. Hg} = 1,36 \text{ cm. H}_2\text{O}$$

Por definición, recibe el nombre de tubo de corriente, la parte de orina comprendida en el interior de un conjunto de líneas de corriente que se apoyan en dos contornos cerrados. FIG 5 —

En un tubo de corriente ureteral se ha de cumplir:

$$S_1 \cdot v_1 = S_2 \cdot v_2 = \text{Constante.}$$

Que nos dice, que en el movimiento estacionario de la orina, la orina que atraviesa las diferentes secciones de un tubo de corriente es constante.

El producto Sv , recibe el nombre de flujo de volumen.

Por el teorema de Bernouille sabemos, que en cualquier punto de la orina, que se mueve en régimen estacionario, la suma de la presión debida a la velocidad y la presión debida a la altura, es constante.

O sea, que en cualquier punto del contenido urinario, la suma de la presión estática y de la energía cinética de la unidad de volumen, es constante. Esta suma recibe el nombre de presión dinámica.

Por lo tanto, un aumento de la presión lleva consigo una disminución de la velocidad con que se mueven las partículas de orina, y recíprocamente, si aumenta la velocidad con que se mueven las partículas de ori-

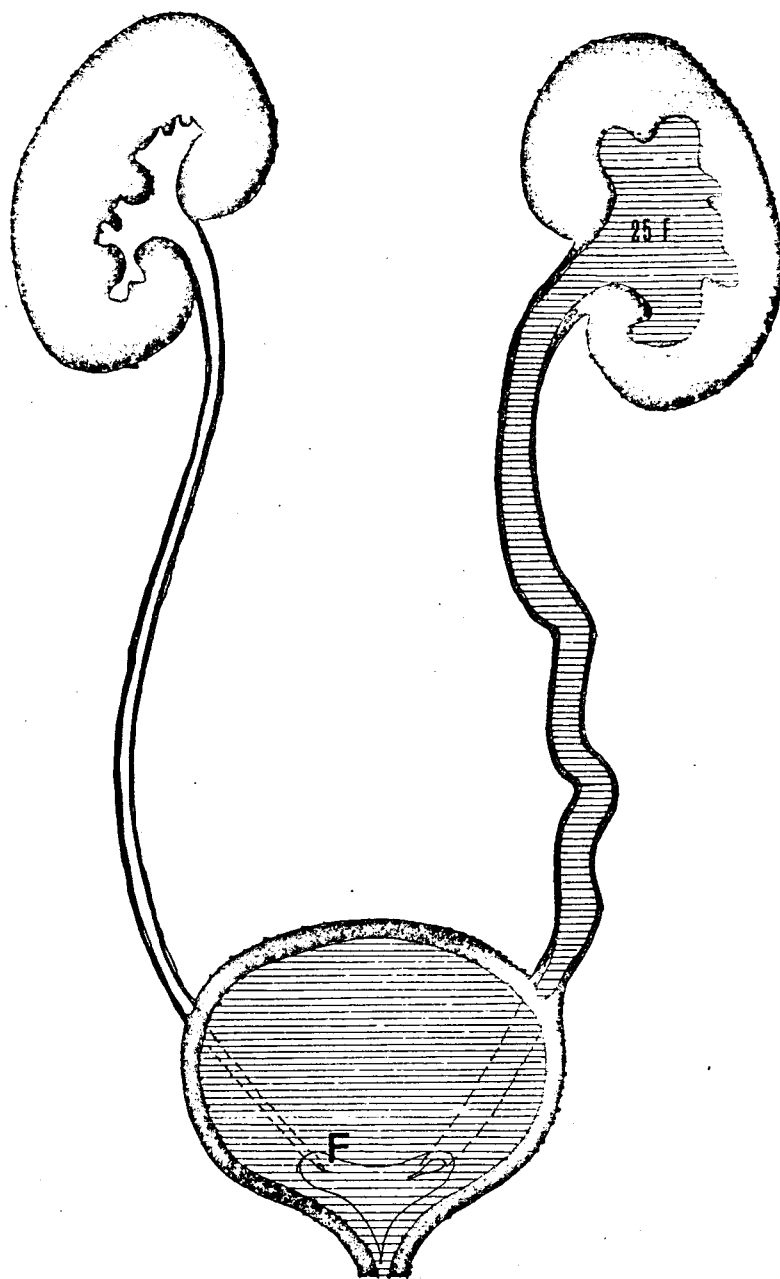


FIGURA 4

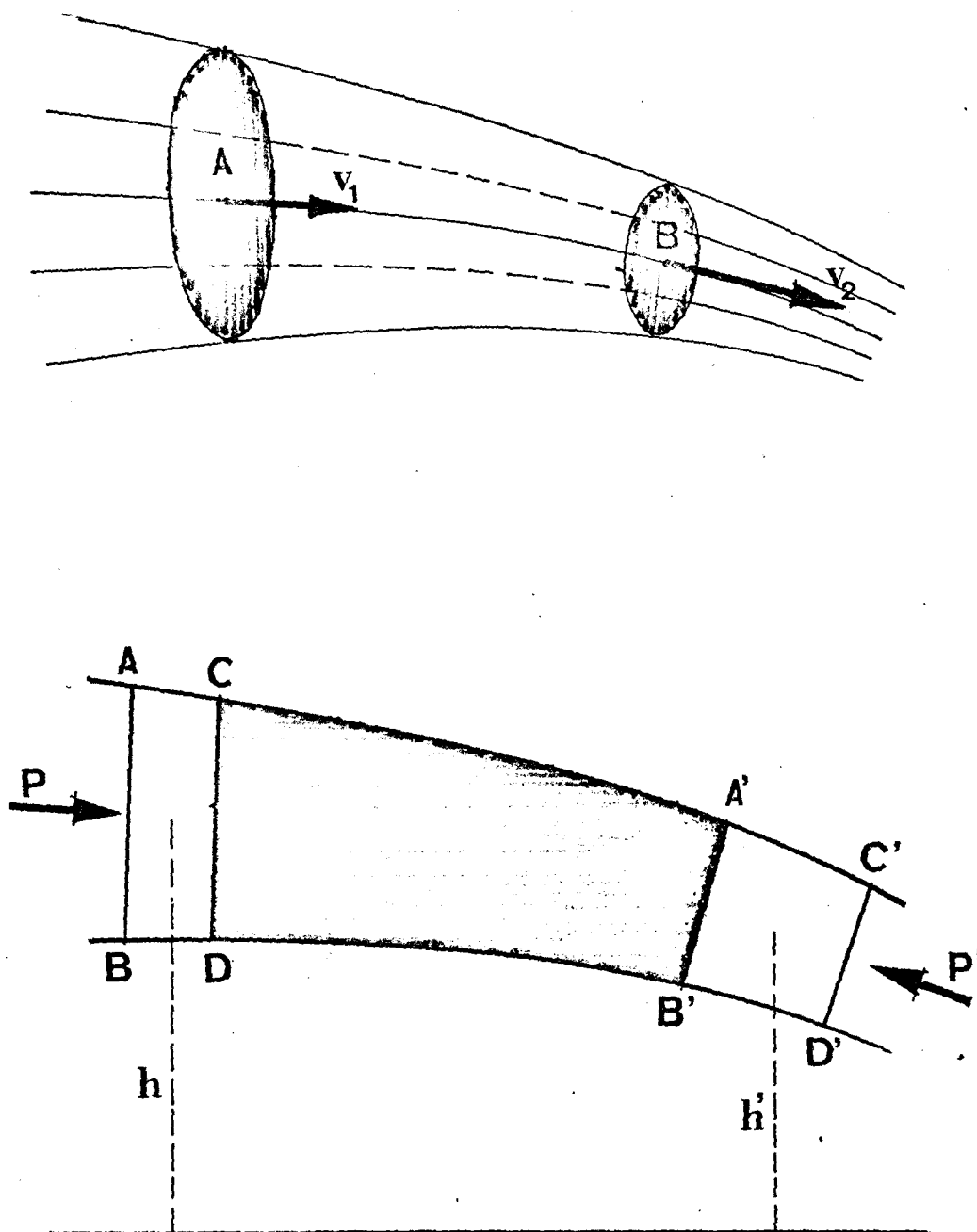


FIGURA 5

na, disminuye el valor de la presión que actúa sobre ellas.

Según esto, si hay un aumento de la presión intraabdominal sobre un tramo del ureter que esté conduciendo orina, el calibre del ureter en éste tramo habría de aumentar, para así disminuir la velocidad de la orina.

El experimento de BANKI²⁶ comprueba lo anteriormente dicho. Se trata de una caja metálica, herméticamente cerrada, que va atravesada por un tubo metálico AB, cuya parte central CD, está reemplazada por un tubo de goma. Cuando con el émbolo E se presiona contra el agua que lleva la caja, la presión en CD experimenta un aumento, con lo que la velocidad de las partículas de agua que corren por el tubo AB debe sufrir una disminución. Para que ésto no suceda y se cumpla el Teorema de Bernouille, se dilata el tubo de goma aumentando su sección. FIG 6 —

Lo contrario sucede cuando, por medio del émbolo se hace una succión. El diámetro del tubo CD disminuye ahora.

A la inversa, cuando aumenta o disminuye la velocidad de la orina en el ureter, disminuye o aumenta respectivamente la presión.

En las zonas donde se estrecha el ureter, bien anatómicamente, esfínteres o tono muscular, la velocidad de la orina aumentará, produciéndose una disminución de la presión, comportándose como una trompa de agua que producirá el vacío en las regiones vecinas.

De aquí, por ejemplo, que la orina contenida en la vejiga se dirige a las regiones vecinas del meato ureteral, al disminuir la presión aquí, durante el tiempo de la eyaculación ureteral, siendo éste uno de los factores para la formación del chorro en abanico.

Pero estos cambios de diámetro del ureter, bien por actividad muscular de sus paredes, bien por disposición anatómica o por pura hidrodinámica, traducirá unos cambios de energía a lo largo del camino recorrido por la orina.

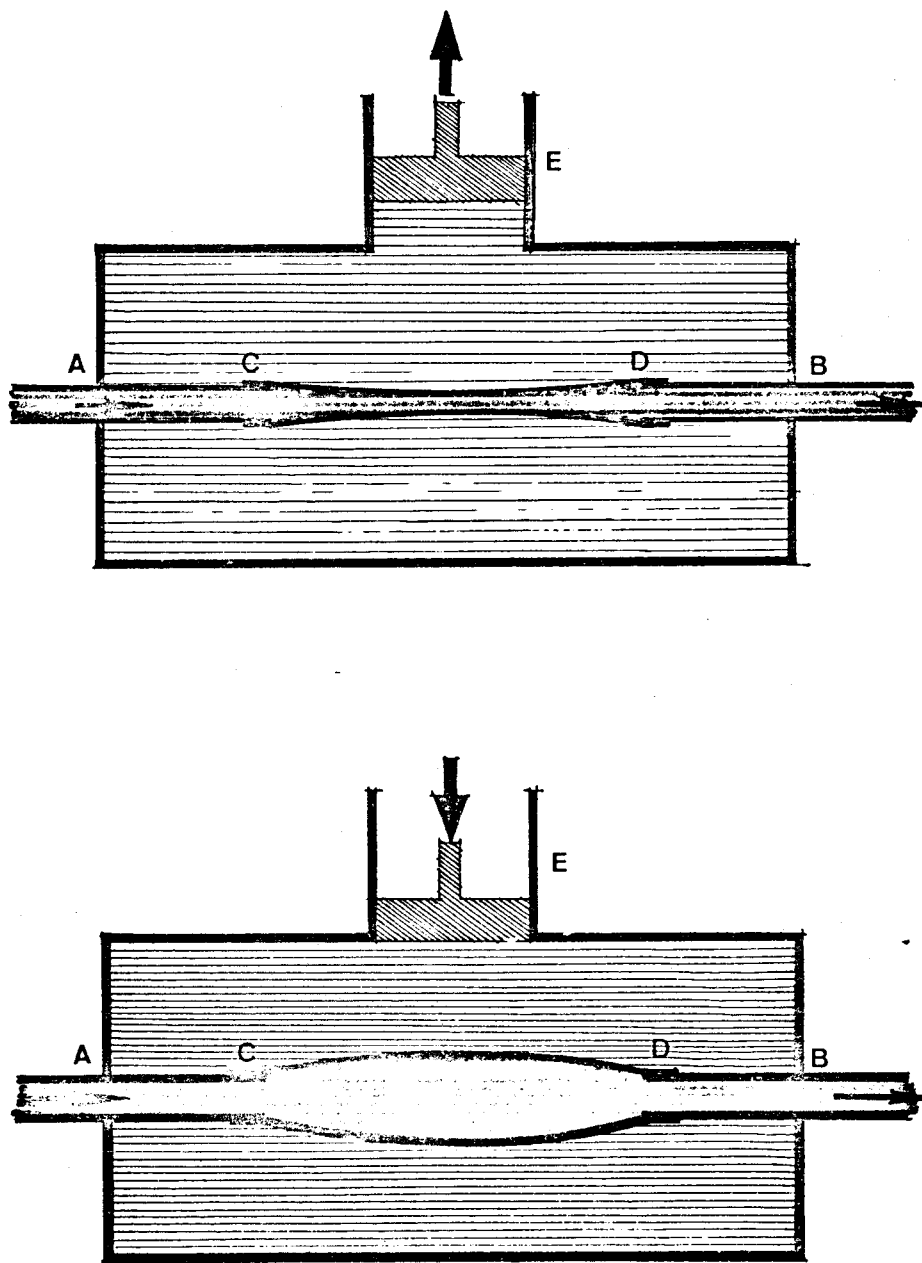


FIGURA 6

Por lo tanto, el teorema de Bernouille no sería válido, en nuestro caso, si nouviésemos en cuenta que la presión dinámica estaría influida por unas pérdidas y ganancias de energía en éste recorrido.

Las pérdidas serían producidas por la existencia de fuerzas de rozamiento, bien por las fuerzas tangenciales de rozamiento, en función del llamado coeficiente de viscosidad de la orina, entre 0,01012 y 0,1060 unidades poise, o bien al rozamiento con las paredes del ureter.

Estas últimas serían fáciles de calcular, si se tratase de una vía excretora horizontal y de diámetro uniforme, y recibirían el nombre de pérdida lineal de carga, que sería proporcional a la energía que se disipa en calor por efecto del rozamiento.

Las ganancias en energía están en función de la actividad muscular de la pared ureteral.

En resumen, este factor hidrodinámico cargaría a la masa de orina ureteral de energía cinética, que se transforma en estática en la vejiga reconvirtiéndose en dinámica a su salida, por las vías excretoras bajas al exterior.

Será fácil, pues, sacar conclusiones en el sentido de que el peso de la columna de orina ureteral, determinaría unos condicionantes que harían avanzar, esta orina, de la pelvis renal a la vejiga. Pero ésta idea mecanicista está muy lejos de la realidad y aunque, evidentemente, sea un factor a tener en cuenta, y muy olvidado en los tratados de Fisiología, no es ni con mucho el fundamental.

II. ACTIVIDAD MUSCULAR

Las ganancias de energía de la masa de orina transportada a través del ureter, estarán en función de la actividad muscular de las paredes ureterales.

Efectivamente, decíamos, al final del apartado anterior, que la gravedad era un factor pero no el más importante, baste pensar que en la vejiga llena la presión es superior a la del ureter, luego se necesitará un trabajo para inyectar el contenido ureteral en la vejiga. El motor encargado de éste trabajo es el músculo de la pared ureteral.

Este músculo está compuesto de fibras lisas.

Aunque la transmisión de impulsos desde las fibras nerviosas terminales a las fibras musculares lisas tiene lugar en una forma muy similar a como se produce la transmisión a la unión neuromuscular de las fibras esqueléticas, existen grandes diferencias temporales.

La despolarización de la fibra muscular lisa se produce lentamente y una vez producida dura largo rato. Para ser más exacto, cuando un potencial de acción alcanza la terminación de una fibrilla nerviosa excitadora, existe un periodo de latencia de unos 50 ms. antes de que pueda descubrirse algún cambio en el potencial de membrana de la fibra muscular lisa.

Luego, el potencial aumenta hasta un valor máximo, en 100 ms. Si no se produce un potencial de acción, este potencial desaparece gradualmente, la mitad cada 200-500 ms.

Esta sucesión completa de cambios de potencial recibe el nombre de potencial de unión, que es 50 a 200 veces mayor en duración que el de la placa terminal de la fibra muscular esquelética.

Si el potencial de unión se eleva hasta el nivel de umbral para descarga de la membrana del músculo liso, se producirá un potencial de acción en la fibra muscular lisa. Una fibra muscular lisa típica tiene un potencial de membrana, en reposo, normalmente de -50 a -60 mv. y el

umbral de potencial en el cual se produce el potencial de acción es de unos -30 a -40 mv.

Algunos experimentos han demostrado que la contracción de la fibra muscular lisa puede ocurrir en respuesta a un transmisor excitador incluso cuando no se producen potenciales de acción, y puede incluso aumentar o disminuir de intensidad conservándose la membrana en estado continuo de despolarización. Por lo tanto, se cree que el transmisor excitador puede actuar, tanto directamente sobre el proceso contráctil de la célula, como sobre la membrana, o que los propios potenciales de unión, independientemente de los potenciales de acción, constituyen un estímulo suficiente para provocar la contracción.

Así pues, la fibra lisa tendría una contracción muy lenta a partir de la excitación, un periodo de latencia muy largo, una fase de contracción isométrica o de contractura, poca velocidad de propagación de la onda de contracción y no atrofia después de la sección de su nervio autónomo aferente.

Estas características de la fibra lisa confieren al ureter una actividad bastante irregular, las contracciones se suceden a un ritmo regular y periódico si se hacen controles en espacios cortos de tiempo, pero surgen cambios espontáneos de manera impredecible, en un momento cualquiera.

Estas contracciones ureterales originan las ondas peristálticas en una frecuencia de 1 a 5 por minuto, con una velocidad de conducción de unos 20 mm. por segundo, formándose los llamados usos ureterales, cistoides o bolus, de dimensiones muy variables.

Colocando electrodos extraluminales se ha comprobado que el potencial de acción consiste en una fase de despolarización seguida de un retorno a la normalidad. El complejo dura $0,6 \pm 0,1$ seg.

El intervalo de tiempo entre el potencial de acción y la contrac-

ción mecánica, determinada por el transductor y el amplificador, resultó ser de 0,2 seg.

Este peristaltismo ureteral en forma de usos, proyecta la orina al contraerse cada uno de éstos, hacia el siguiente uso, produciéndose unos cambios de presión de los que nos ocuparemos más adelante.

El problema se plantea cuando se intenta encontrar el origen de estas ondas peristálticas y si hay una coordinación desde la pelvis hasta la porción distal del ureter.

La cuestión, aún sin resolver, queda actualmente planteada así.

El mayor estímulo para la contracción del músculo ureteral es la distensión causada por el volumen de orina en su luz. Cuando el ureter se encuentra vacío de orina su actividad queda reducida al mínimo. En estas condiciones el ritmo es totalmente irregular, no hay asomo de coordinación entre los diferentes tramos. Sin embargo ante grandes cantidades de orina el ritmo es regular de pelvis a vejiga.

Si se coloca hielo en un segmento ureteral, se rompe la sincronía entre el segmento congelado y el resto normal. Igualmente ocurre si en vez de congelar inyectamos novocaina. La aplicación externa de novocaina no produce el efecto, ha de ser infiltrada en la adventicia.

Estas experiencias indican que la conducción nerviosa debe jugar un papel en la coordinación de las contracciones ureterales.

La influencia del llenado vesical sobre el tono y excitabilidad ureteral y la comprobación clínica de anurias reflejas ante obstrucciones ureterales contralaterales, abundan en apoyo de este aserto.

Además el ureter contiene adrenalina y noradrenalina y los trabajos de EL BADAWI²⁷ y NOTLEY²⁸ demuestran sin lugar a dudas la existencia de terminaciones nerviosas adrenérgicas y colinérgicas. FIG 7 —

Sin embargo, un ureter aislado, como por ejemplo tras una nefrectomía, seguirá vaciando el llenado que le inyectemos, como ya observaron DAVIS²⁹ y ZIMSKIND²⁹, y hemos comprobado nosotros en el muñón ureteral

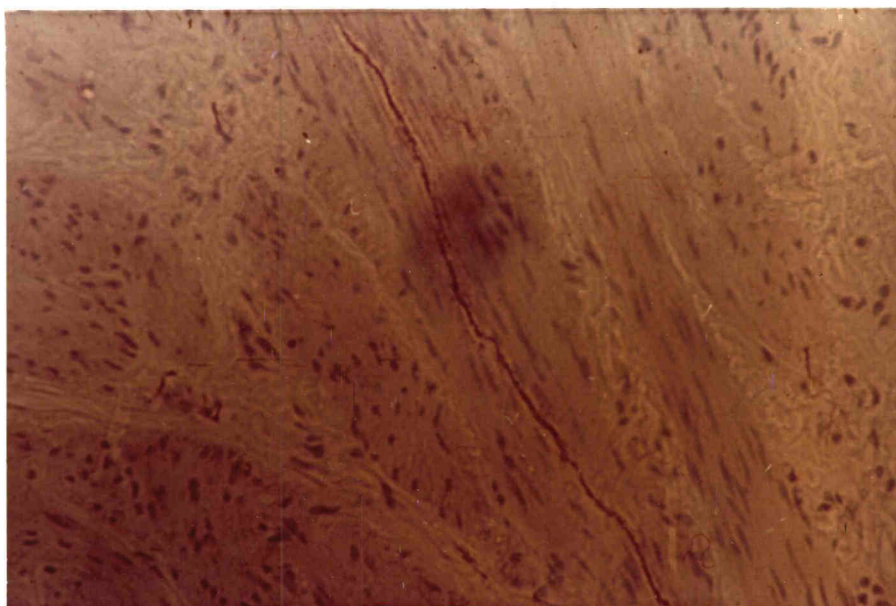
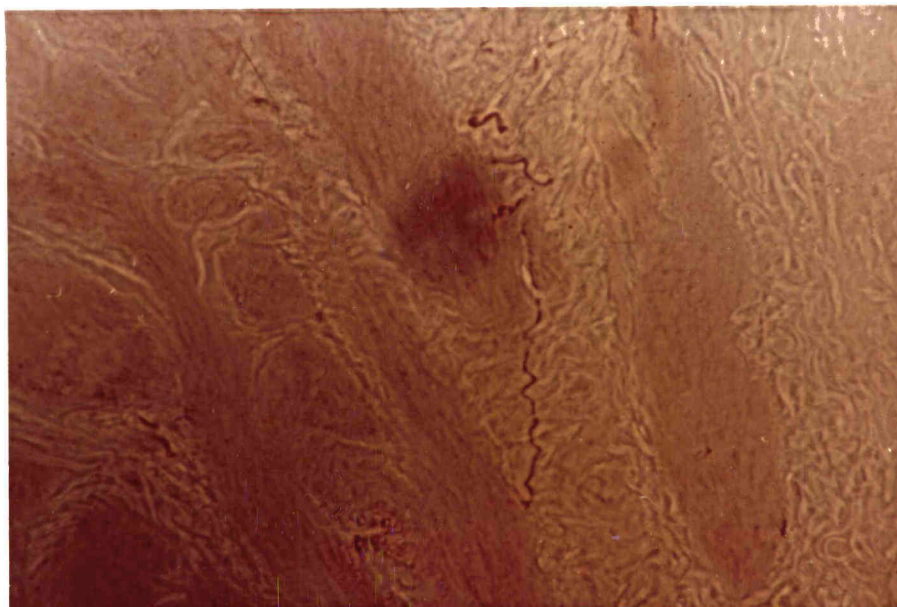


FIGURA 7 — ACTIVIDAD ACETILCOLINESTERASICA EN FIBRAS NERVIOSAS URETERALES.
(Ser. Anat. Pat. C.S.V. del Rocio)

resultante de una nefrectomía practicada un año antes.

LAPIDES ya negaba que la actividad ureteral fuese neurogénica, admitiendo los trabajos de BOZLER³⁰, según los cuales el ureter se comportaría como un sincitio, conduciéndose los impulsos de una fibra muscular a otra, a través de puentes intercelulares. Existiría una actividad eléctrica debida a cambios de potenciales de membrana. Esta actividad eléctrica habría de surgir de una zona con capacidad de "marcapaso".

Esta teoría miogénica es defendida por BOZLER³¹, WEISS³², WAGNER³², HOFFMAN³², NOTLEY²⁸, KOBAYASHI³³ y otros, que localizan dicho marcapaso en la unión ureteropielica. NARATH³⁴ la localiza en los cálices, SHIRATORI³⁵ y KINOSHITA³⁵ indican dos zonas activas, una en cálices y otra en la unión pieloureteral. Otros autores la localizan en el seno renal, en la parte alta de la pelvis, en las copas caliciliales, etc. Pero hasta ahora no se ha descrito de una forma clara el sustrato anatómico de éste "marcapaso".

Entre los defensores de la teoría neurógena están TORBEY³⁶, LEADBETTER³⁶, SHALIT³⁷, MORALES³⁷, BOYARSKY³⁸, LABAY³⁸, GLEN³⁸, y algunos otros.

FORBES³⁹, UNDERWOOD³⁹, y EMERY³⁹ consideran que la actividad ureteral puede estar regida por ambos mecanismos. Las fibras musculares y sus fibras nerviosas formarían una unidad, en un sistema intrínseco, que coordinaría el ritmo y amplitud de las ondas peristálticas, pero esta actividad del sistema intrínseco sería potenciada por un sistema extrínseco apoyado en las especiales propiedades de la fibra muscular lisa.

De esta forma quedarían explicados unos hechos aparentemente tan opuestos.

III. FACTOR ENDOCRINO

Es hasta ahora el menos estudiado y sus conclusiones nada claras. Si la glándula adrenal con la secreción de sus catecolaminas puede regular la función ureteral, es actualmente muy oscuro.

Cuando comprimimos una suprarenal se produce un aumento de la actividad ureteral, probablemente por la descarga de adrenalina y noradrenalina. La compresión de una glándula adrenal en el perro anestesiado nos ha producido un aceleramiento de las ondas ureterales, doble o triple del de su estado inicial, acompañado de taquicardia e hipertensión, persistiendo el efecto 1 a 3 minutos después de la cesación del masaje suprarenal. Equivale a los resultados obtenidos inyectando adrenalina.

Los estrógenos tienen un efecto relajante sobre el ureter y producen dilatación del mismo. Este hecho es constatado frecuentemente por urólogos y tocólogos en la mujer embarazada. Sin embargo en los cuadrúpedos este hecho no sucede. BOYARSKY practicó urografías en 28 perras grávidas sin encontrar en ningún caso dilatación de sus vías excretoras. El mecanismo de su producción en la mujer no está nada claro.

MATERIAL Y METODOS

I. RESEÑA HISTORICA

Ya en 1.900 comenzaron a aparecer los primeros estudios "in vitro" de la función ureteral. ROTH,⁴⁰ MACHT,⁴¹⁻⁴⁷ LUCAS,⁴⁸⁻⁵⁰ SATANI¹⁶ y GRUBER¹¹ fueron los pioneros.

Usaron ureteres humanos, de gato, perro, cobaya, cerdo y rata introducidos en suero salino (MACHT); suero Ringer con oxígeno (WU,⁵¹ GRUBER); solución de Locke con oxígeno (SATANI, MACHT); 10 partes de solución de Locke y una parte de orina o urea (MACHT); solución Tiroide-Locke con oxígeno al 95 % y anhídrido carbónico al 5 % (BORSTEDT⁵²⁻⁵³) y en suero bicarbonatado con las mismas proporciones anteriores de oxígeno y anhídrido carbónico (GOULD⁵⁴, HSIEH,⁵¹ TINCKLER⁵⁴).

En estas condiciones estudiaron los efectos de multitud de fármacos sobre la dinamia ureteral y se comprenderá que los resultados fuesen dispares ante tan diversas técnicas utilizadas, a lo que habría que agregar la variabilidad de la temperatura, pH, etc. y de la longitud del segmento ureteral empleado, entre 2 y 10 cm. según cada autor, aunque recientemente TANAGHO haya demostrado que éste último factor es el que menos influye.

LUCAS encuentra un marcado incremento de la actividad en ureteres de gato con la adición de adrenalina o cafeína, y depresión de esta actividad al agregar cloroformo, éter o sulfato magnésico, a la solución en que está sumergido el trozo ureteral. Nicotina, atropina, muscarina y fisostigmina no eran activas en estas preparaciones.

MACHT publicó numerosas observaciones farmacológicas trabajando en segmentos ureterales del cerdo. La ergotoxina aumentaba en un primer estadio la frecuencia de las contracciones y su tono, y finalmente producía un enlentecimiento y relajación. Pilocarpina, fisostigmina, y muscarina eran estimulantes. Papaverina, narcotina y en general los radicales benzil quinoleína eran inhibidores.

SATANI revisó los trabajos de MACHT, encontrando que las drogas empleadas se comportaban de distinta forma según actuasen sobre segmentos ureterales altos o bajos. La adrenalina incrementaba las contracciones de segmentos ureterales altos pero no de los distales. La fisostigmina ejercía su efecto sobre segmentos medios o bajos, pero no en los altos. Lo interpretaba como una inervación alta simpática y baja parasimpática.

GRUBER¹¹ introduce la idea de un marcapaso localizado en el ureter proximal que ante diversas influencias sería capaz de producir contracciones antiperistálticas.

BOZLER⁵⁵⁻⁵⁹ desarrolla esta idea y estudia la velocidad de conducción de los impulsos eléctricos en ureteres de gato y conejo y su influencia por los fármacos.

GRUBER, WU⁵¹, BOULET y GLEY estudian las influencias de estímulos mecánicos, eléctricos, cambios de temperatura, pH, presión vesical, etc., sobre la acción de los barbitúricos, catecolaminas, urea, nicotina, morfina, acetilcolina, éter, cloroformo y cocaína en la dinámica ureteral.

GOULD⁵⁴, HSIEH⁵⁴ y TINCKLER⁵⁴ observan en ureteres de búfalo, estimulados mecánica o eléctricamente, la acción de diferentes drogas. La adrenalina producía un aumento del tono y frecuencia de la contracción. La acetilcolina también, aunque con menor intensidad. Ambos productos eran interferidos administrando previamente atropina. Pilocarpina, bromuro de hexametonio, cloruro de bario, morfina, cocaína, metanfetamina, pituitrina y papaverina eran inactivos.

CUTHBERT⁶⁰, KOBAYASI⁶¹ e IRISAWA⁶¹ estudian los potenciales de acción de la fibra lisa en ureteres de gato y cobaya.

EL-BADAWI²⁷, SCHENCK²⁷ y NOTLEY²⁸ confirman el hallazgo de fibras adrenérgicas y colinérgicas, en estudios con microscopia electrónica, en estos últimos años.

BOYARSKY⁶²⁻⁷⁰ y LABAY⁶²⁻⁷⁰, con gran profusión de medios modernos, han reali-

zado un documentado estudio, ordenando toda esta profusa y oscura investigación ureteral "in vitro". Sus resultados los recogemos a lo largo de esta tesis.

Los estudios "in vivo", con resultados provechosos son muy escasos y relativamente recientes. MORALES⁷³, FISHMAN⁷³, MAXWELL⁷³ y CROWDER⁷³ en 1.952 publican sus observaciones hechas por exámen directo de las eyaculaciones ureterales en perros con derivación urinaria a piel.

ENSOR⁷¹ emplea la cistoscopia y cateterización ureteral en perros hembras.

KIIL⁷² en 1.957 aplica la nueva tecnología, transductores de presión, oscilógrafos, registradores permanentes, etc., en conexión con sondas ureterales.

BOYARSKY, MARTINEZ, GLENN, ENSOR y LABAY, multiplican en nuestros días, sus publicaciones.

En España, RESEL L. y AZAGRA y su grupo, al que nosotros pertenecemos, investigan y publican sobre estos temas.

II. MANOMETRIA URETERAL

1- En el hombre.

a) Material.

Para las medidas de la presión ureteral utilizamos un cateter ureteral convencional de calibre 4 ó 5 F., calibre suficiente para evitar obstrucción y permitir el paso de la orina entre sonda y pared ureteral.

Una instalación de Rayos X con amplificador de brillo y monitor de TV, ^{FIG 8 —} nos permite conocer exactamente la altura en que hemos situado la sonda ureteral, la observación del peristaltismo ureteral simultáneamente al registro de las tomas de presión y los llenados de contraste para incrementar el flujo ureteral. ^{FIG 9 —}

Dos unidades de presión ureteral fabricadas por la DISA ELECTRONIC de Dinamarca. Consisten cada una en un transductor de tipo capacitivo, en los que la medida de la presión se fundamenta en la variación de la capacidad de un condensador, al variar la presión a que está sometido su exterior. Completan el sistema un oscilador de frecuencia modulada, y un convertidor de resistencias afina y amplifica las presiones a registrar. ^{FIG 10 —}

Un aparato inscriptor de ocho canales, de los que sólo hemos utilizado uno, con diferentes velocidades de papel y registro de tiempos marcados por trazos verticales. El papel es sensible a la luz ultravioleta, método que utiliza para su inscripción y se revela espontáneamente por la luz ambiente. Son muy sensibles a la luz solar directa y por lo tanto difíciles de conservar. ^{FIG 11 —}

Entre los transductores y el aparato inscriptor hay interpuesto un osciloscopio con una pantalla, con velocidad de barrido variable y que permite la observación continua de los cambios de presión. ^{FIG 12 —}

Un sistema de gotero conectado a una llave de tres pasos donde irán también conectados la sonda ureteral y el transductor. ^{FIG 14 —}

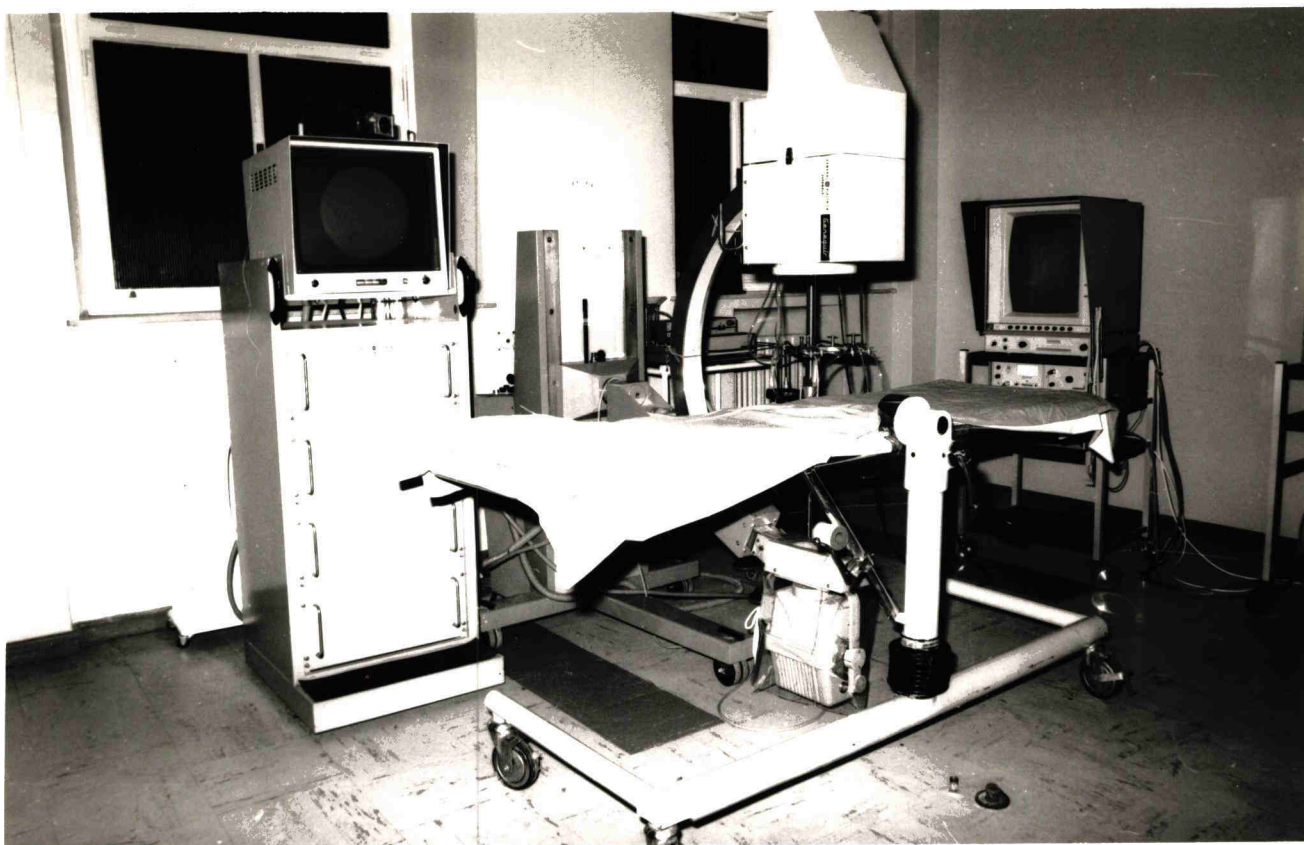
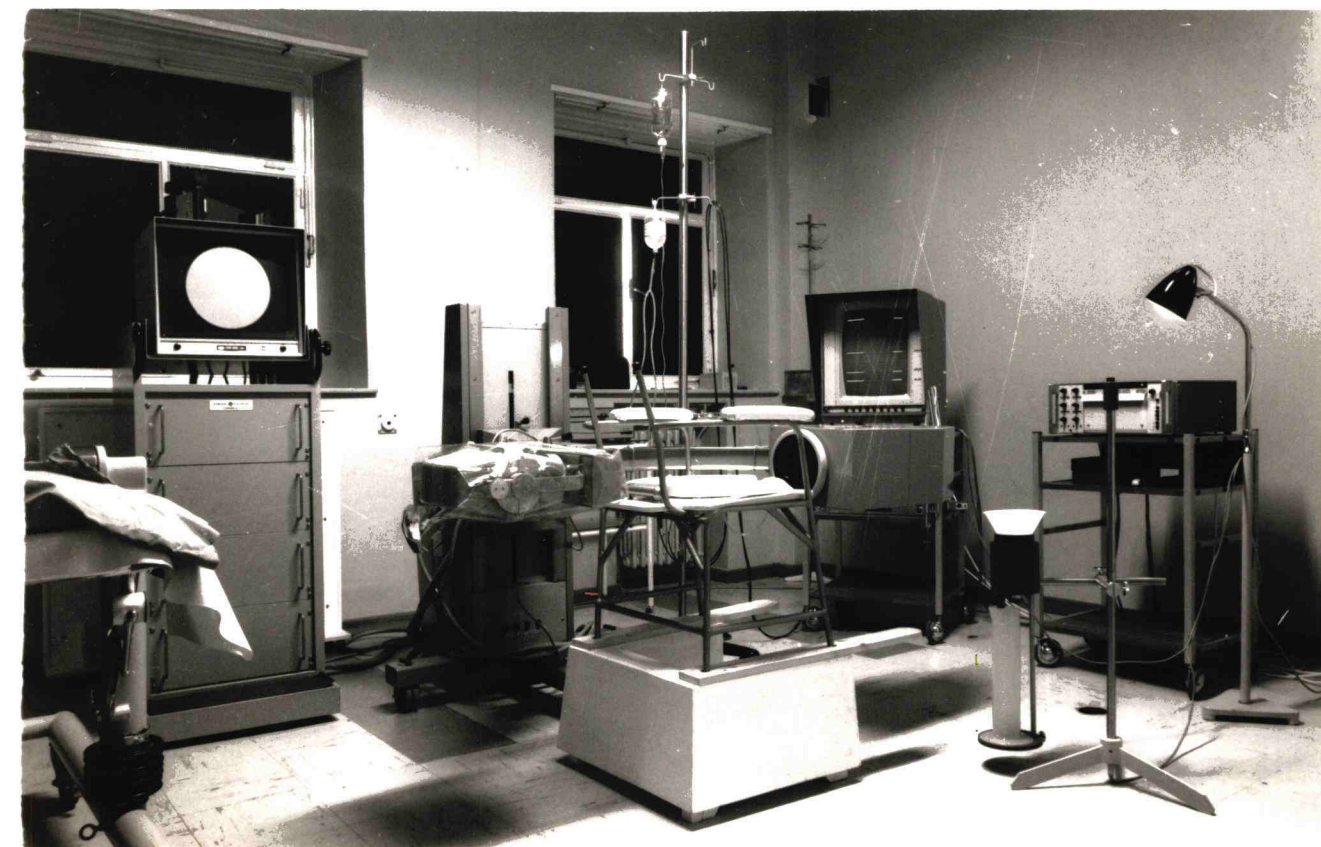
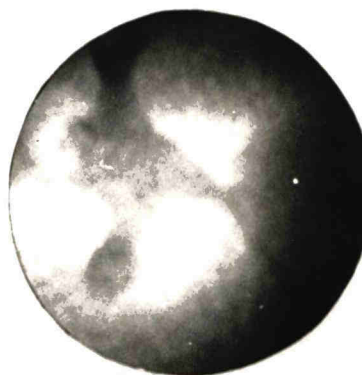


FIGURA 8



O Baez Molina
H# 83 815
Expi

30



20 mmHg

10

0

PELVIS RENAL

10 SEG

30

20

10

0

URETER MEDIO

40

30

20

10

0

URETER DISTAL

FIGURA 9

FIGURA 10

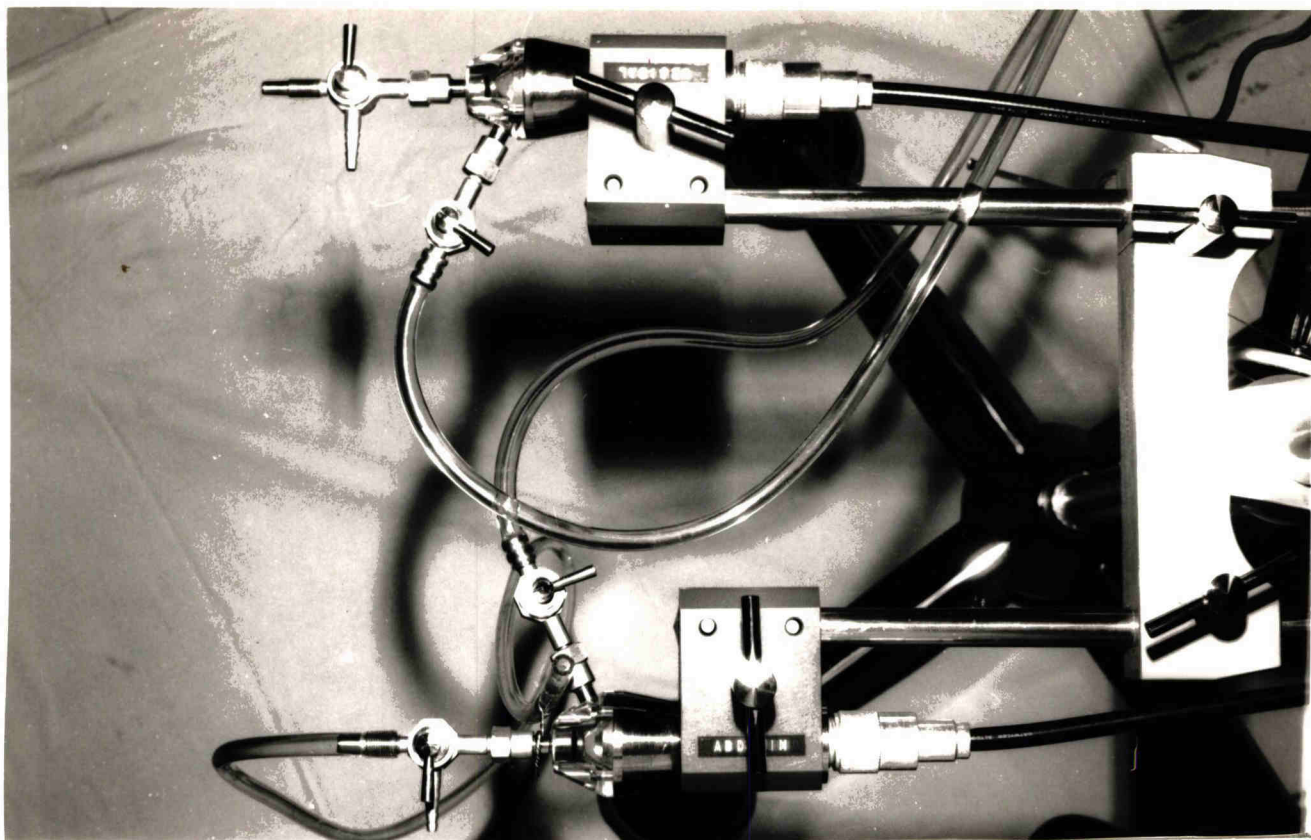


FIGURA 11



FIGURA 12



FIGURA 13

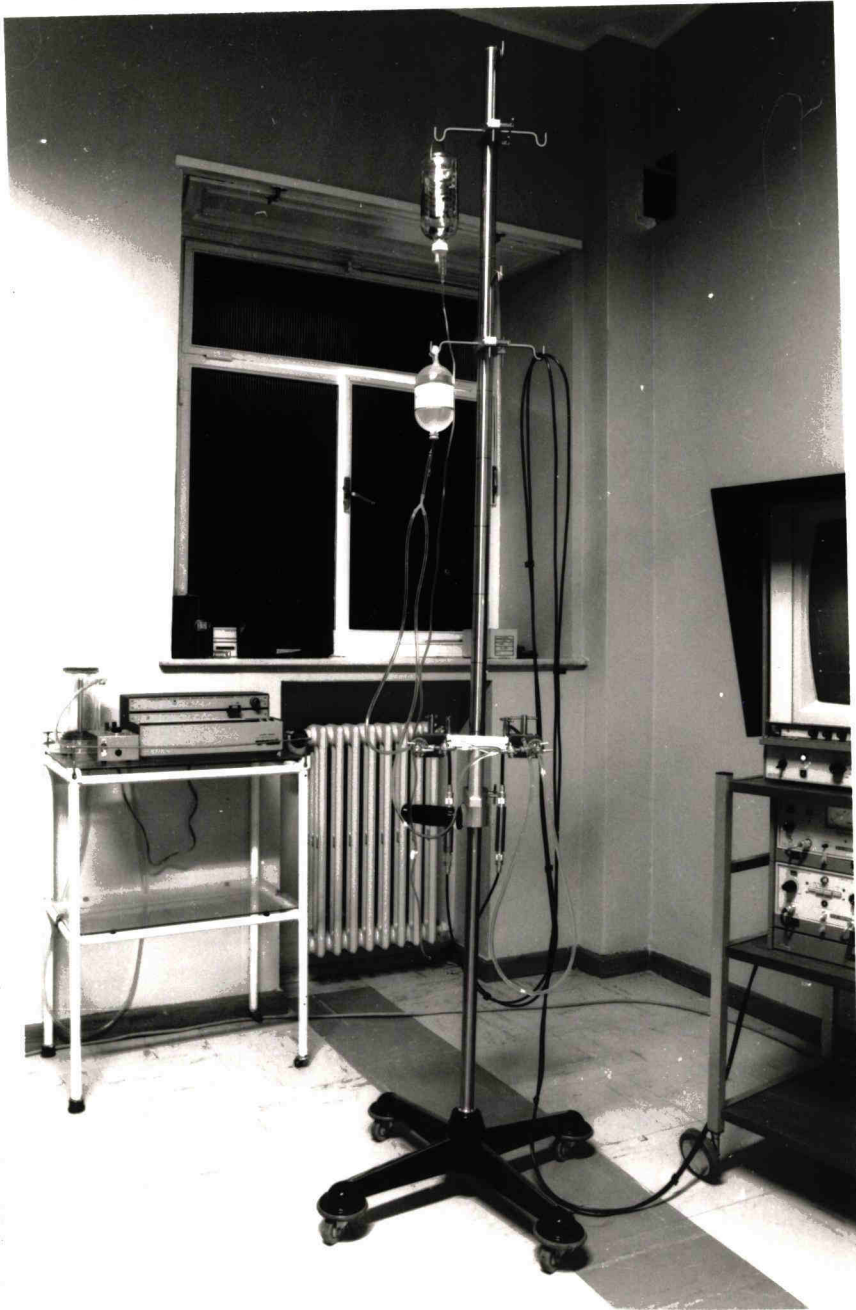


FIGURA 14

Cistoscopio operador con fuente de luz fría para colocación de la sonda ureteral "in situ".

Suero salino, Urografin, Rifocina como preventivo de infecciones y ocasionalmente una droga estudio, en el frasco de goteo.

Una máquina Polaroid para recoger imágenes de la pantalla de TV.

Material diverso de nuestro Gabinete de Urodinámica.

b) Método.

La prueba ha sido siempre realizada con pacientes que necesitaban cateterización ureteral, bien para radiología diagnóstica o manometría diagnóstica.

La manometría ureteral está poco extendida como exploración de las vías urinarias altas y se comprende la dificultad de su extensión como exploración rutinaria, pero en numerosas ocasiones nos ha resultado un valioso auxiliar diagnóstico para la realización de una correcta terapéutica.

Hemos estudiado los fármacos que ocasionalmente precisaba el paciente para su diagnóstico y tratamiento.

El enfermo es cateterizado en el quirófano endoscópico según costumbre.

Disponemos el equipo ureterodinámico. Se purgan de aire los tubos y conexiones de los sistemas de registro de presión. Se prepara el gotero. Se comprueba el funcionamiento de todo el equipo.

Se traslada el enfermo con las precauciones debidas para evitar la salida de la sonda ureteral.

Se coloca en la mesa radiológica. Se comprueba en el monitor, la posición correcta del extremo de la sonda en pelvis renal. Se conecta la sonda ureteral a la llave de tres pasos, unida al gotero y al transductor de presiones.

Comenzamos obteniendo una gráfica "basal", con el transductor de presiones que estamos usando "abierto al aire" para registrar la pre-

si6n atmosf6rica.

Un segundo registro lo tomamos con el transductor conectado a trav6s de la llave de tres pasos, con la sonda ureteral y registramos la presi6n en pelvis y los cambios con el peristaltismo.

Sucesivas tomas se realizan con desplazamientos del cateter a ureter lumbar y ureter yuxtavesical.

Con la posici6n adecuada de la llave , se rellena de contraste de 10 en 10 gotas, el segmento de via a explorar y se fotografian las im6genes obtenidas y la respuesta del peristaltismo al llenado mediante nuevas tomas manom6tricas. FIG 15—

Se inyecta la droga elegida, de su tratamiento necesario, o bien un esp6smol6tico o antibi6tico, convenientes en estas exploraciones urol6gicas, y siempre por la via de elecci6n para el enfermo. Se vuelve a tomar registros de 5 en 5 minutos.

Se retira la sonda ureteral y la exploraci6n ha concluido.

En situaciones de reflujo vesicoureteral venimos utilizando una sonda de Fogarty lavadora, usualmente empleada en Angiologia. El bal6n convenientemente llenado obstruye la luz ureteral por debajo de las tomas de presi6n, evitando con ello que influya en nuestros registros la transmisi6n por el reflujo de las presiones intravesicales.

Tiene dos inconvenientes que no invalidan la exploraci6n. Las tomas de presi6n han de ser r6pidas, para evitar errores por la obstrucci6n provocada, y el cistoscopio no puede ser retirado hasta finalizar la prueba, dada la morfologfa de este cat6ter que no ha sido dise1ado para nuestros prop6sitos.

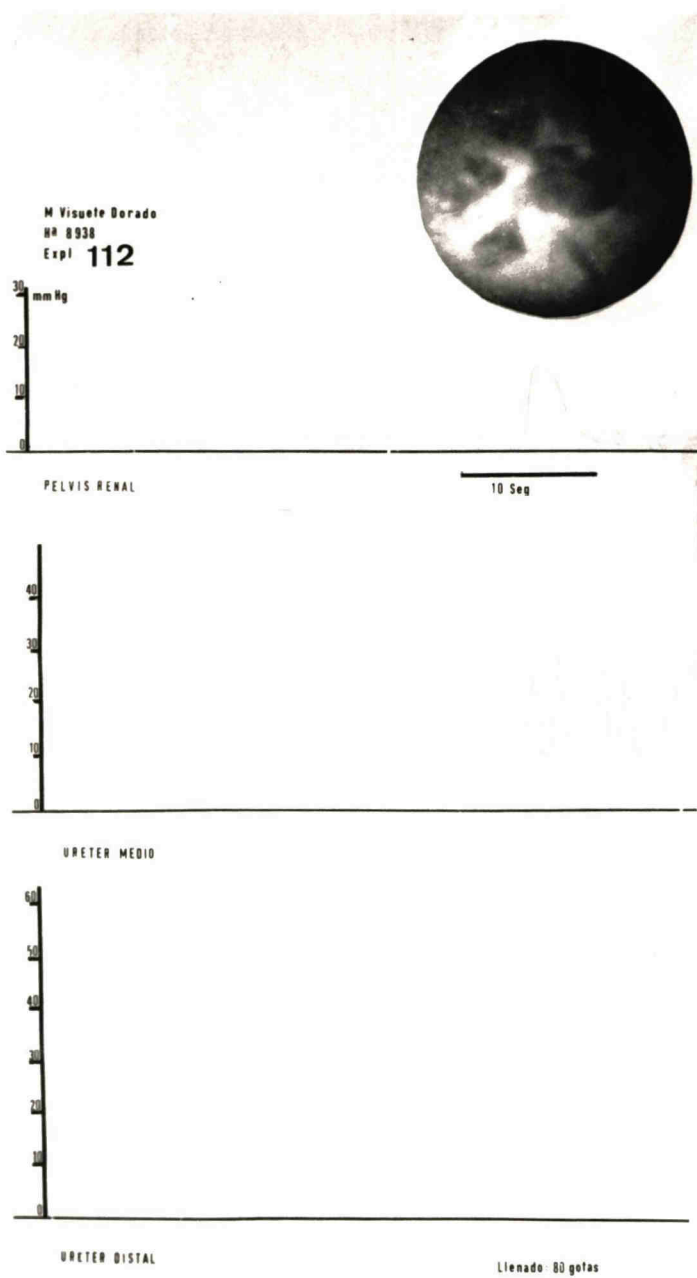


FIGURA 15

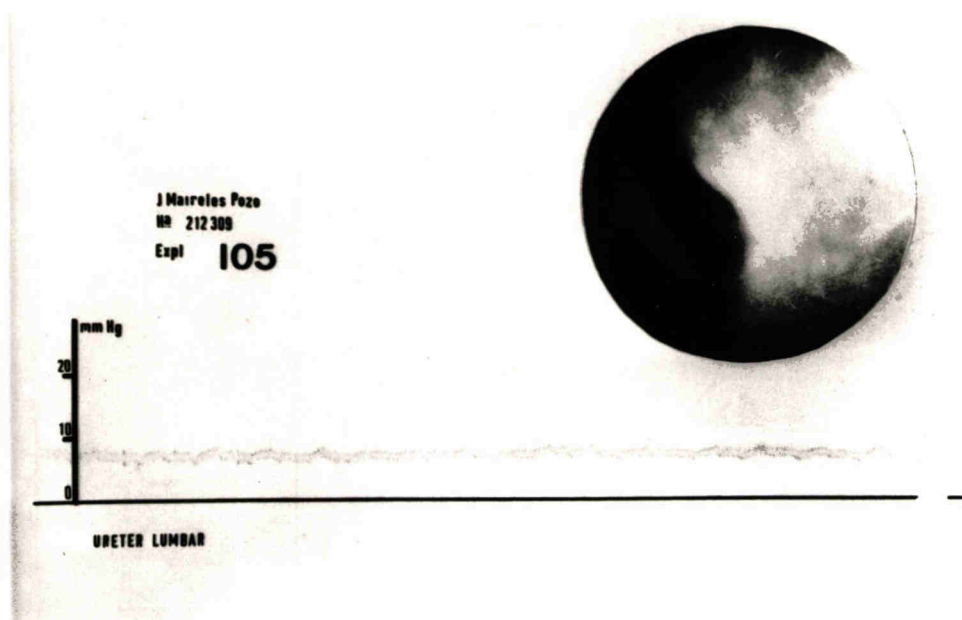
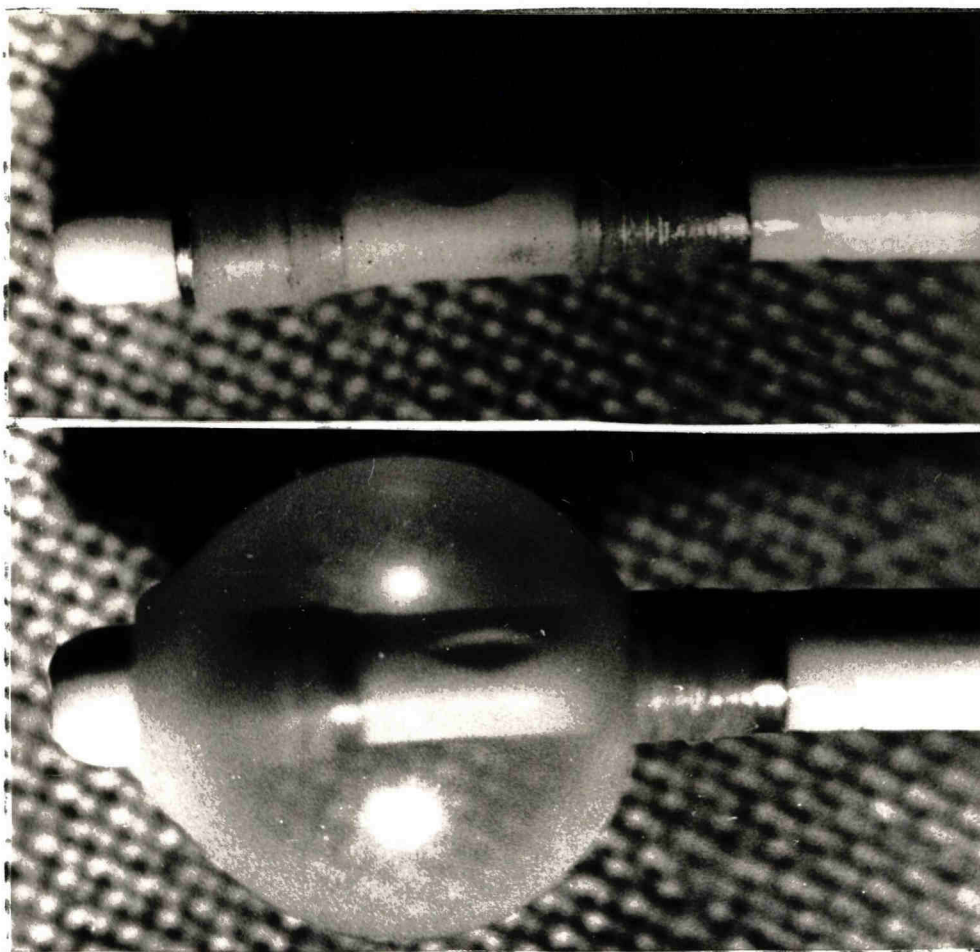


FIGURA 16

2.- En el animal.

a) Material.

Perros de ambos sexos. Cuatro hembras y dos machos entre 10 y 16 kilogramos.

Quirófano experimental, con material quirúrgico convencional.

Sondas ureterales calibres 5,6 y 7 F.

Dos transductores de presión, sistema piezoeléctrico, derivados a un polígrafo HEWLETT PACKARD de inscripción simultánea y permanente. FIG 17 y 18

Perreras y personal apropiados para el cuidado y medicación de los animales.

Drogas problema.

b) Método.

Para el sondaje ureteral hemos empleado dos técnicas:

Explantación vesical. FIG 19 -

Cateterización a cielo abierto. FIG 20 -

La técnica de explantación de la vejiga la hemos realizado así:

Incisión abdominal baja, longitudinal media, de unos seis cm. de longitud. Apertura de aponeurosis y separación de los músculos rectos anteriores del abdomen. Se abre peritoneo y se cae directamente sobre la vejiga. En el perro la vejiga es un órgano intraperitoneal. Se incinde transversalmente la cara anterior vesical a unos dos cm. por encima del cuello vesical, con objeto de dejar bien visible el triángulo.

Se suturan en círculo y aisladamente el peritoneo y aponeurosis a la vejiga, con catgut, y a piel, con puntos sueltos de seda, los bordes libres del ojal practicado en la vejiga, la cual queda de esta forma marsupializada.

La anestesia la efectuamos sólo con barbitúricos y el postoperatorio es muy simple sin apenas medicación. Los perros soportan bien esta derivación urinaria y la mortalidad proviene de la experimentación.

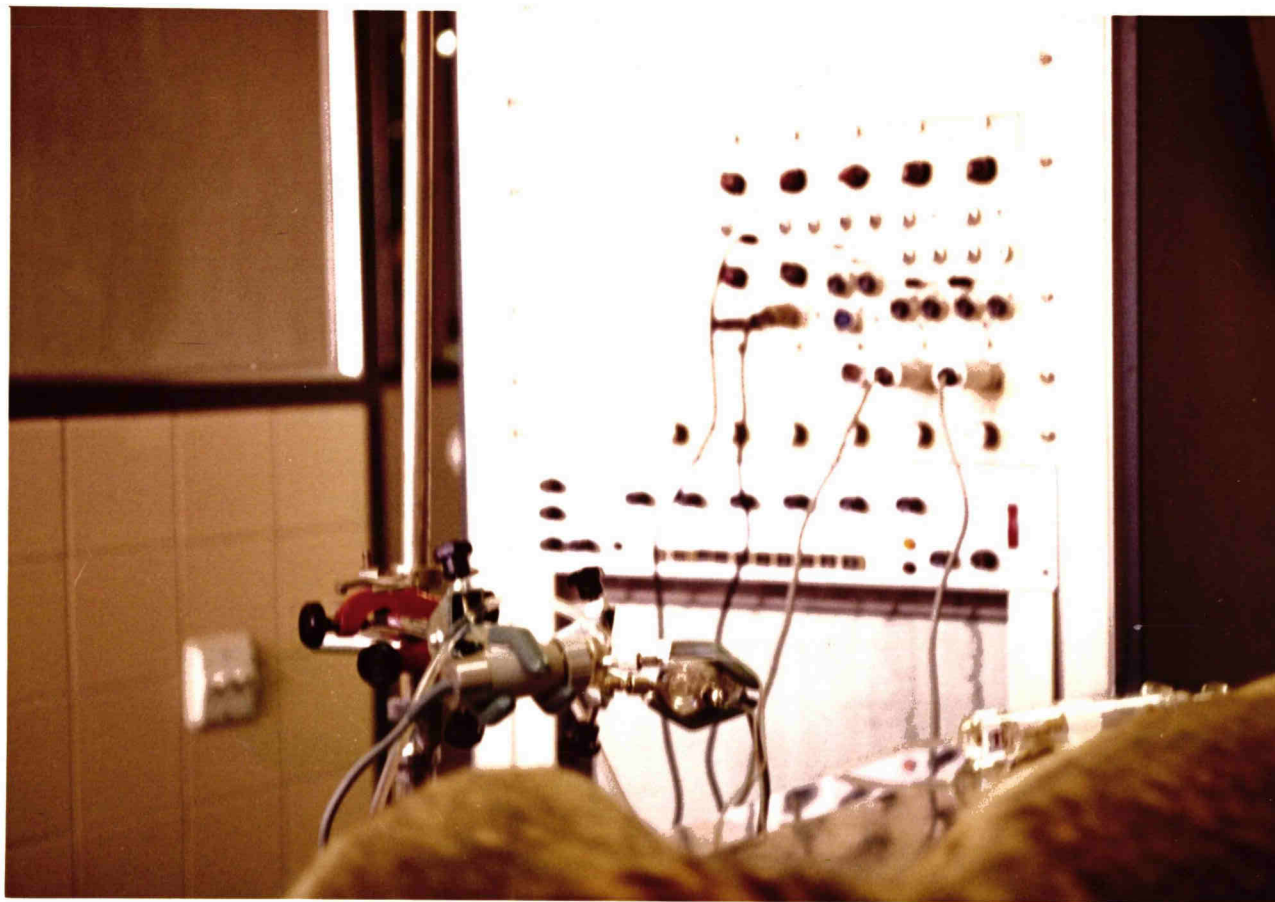


FIGURA 17

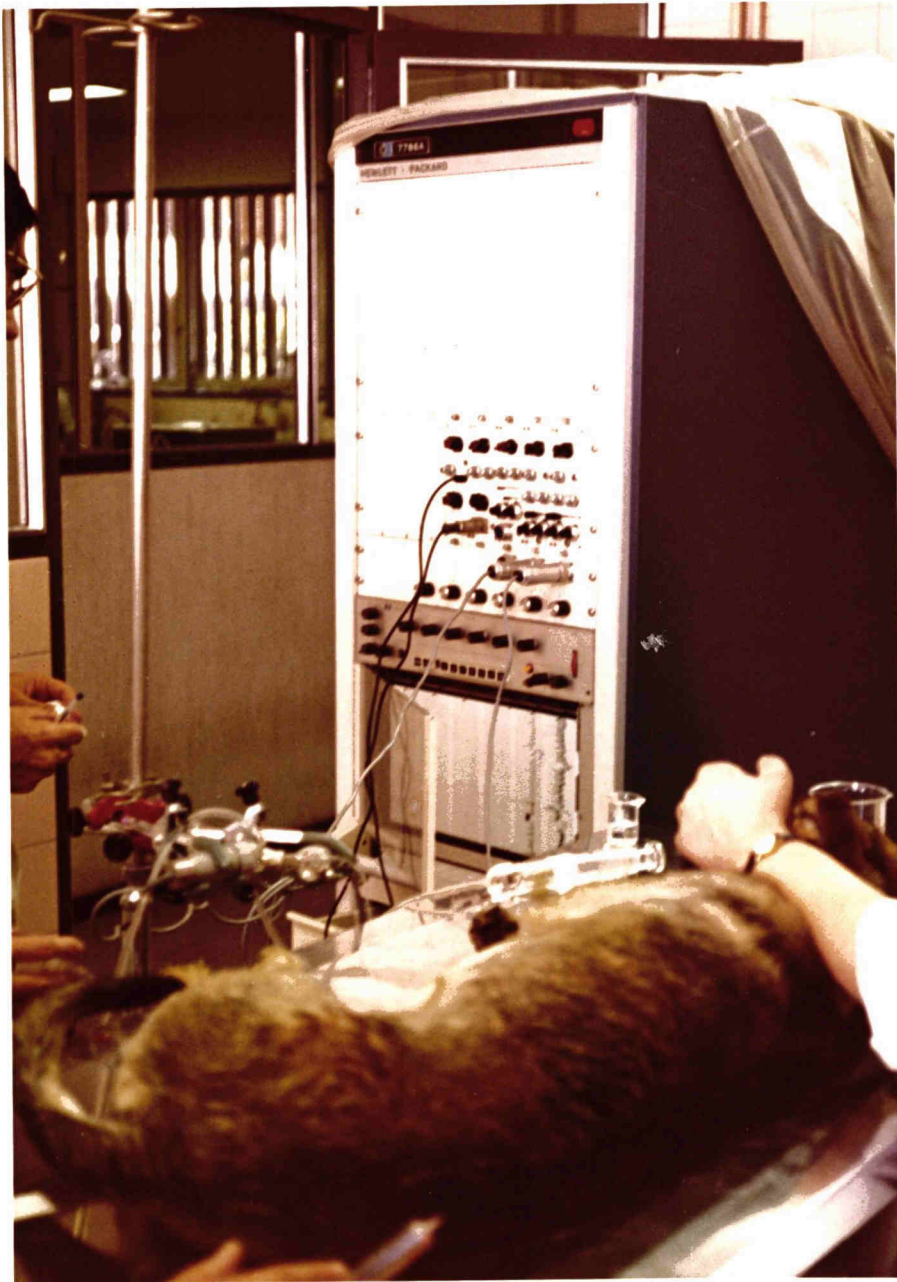


FIGURA 18



FIGURA 19

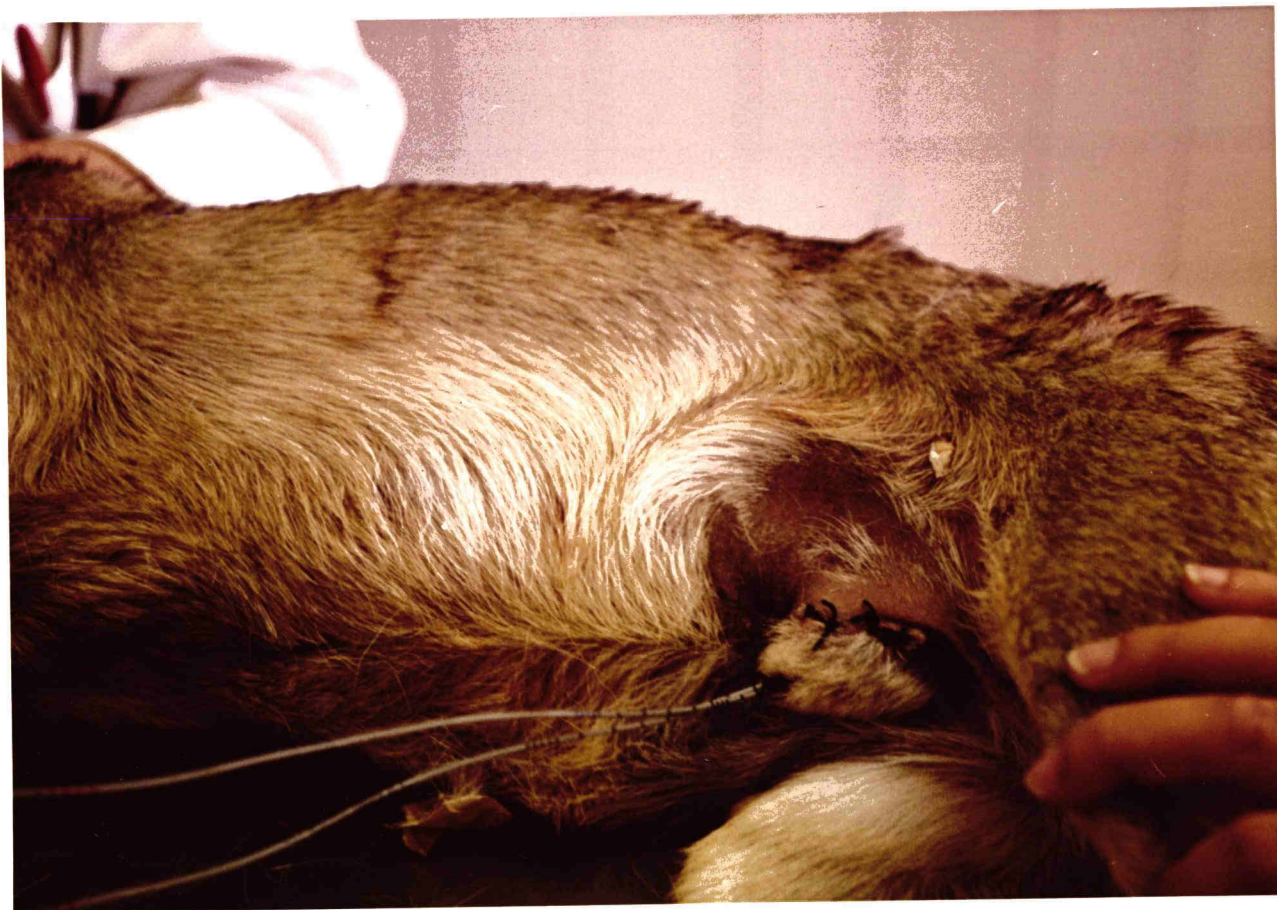


FIGURA 20

ción con las múltiples drogas y las frecuentes anestесias que han de soportar.

Como complicaciones sólo hemos tenido, hemorragias que han cedido fácilmente y eventraciones por la zona en que la vejiga hace de pared abdominal. FIG 21 —

Las ventajas de éste modelo son, la sencillez de confección, el poder multiplicar las pruebas de fármacos en cada uno de estos "animales crónicos" ^{FIG 22 —} y la facilidad de la colocación de las sondas ureterales con sólo la ayuda de unos separadores y su también fácil movilización hasta la altura deseada. FIG 23 —

La cateterización ureteral a cielo abierto, la practicamos a través de una laparatomía, descubriendo vejiga y ambos ureteres. A través de una incisión vesical se identifican los meatos ureterales y se cate-
terizan, saliendo las sondas al exterior por via uretral retrógrada. FIG 24 —

Tiene como ventaja éste modelo, el poder inspeccionar directamente las vias urinarias altas y además la posibilidad de poder implantar electrodos ureterales para el estudio electromiográfico y lo asequible de la via aórtica para la administración del medicamento en estudio.

En contra, es mal tolerado por el animal y sólo permite su estudio en "agudo", además de la imposibilidad de reponer las sondas ureterales y su dificultad a la movilización.

En ambos modelos las dos sondas ureterales, previamente purgadas son conectadas a sendos transductores de presión y éstos conectados al polígrafo. FIG 25

Registramos separadamente en ambos ureteres, el tono basal, el número de contracciones ureterales en unidad de tiempo, la amplitud y forma de la onda peristáltica, y la presión intraureteral en milímetros de mercurio.

A la introducción de las sondas en el ureter se registran unas



FIGURA 21



FIGURA 22

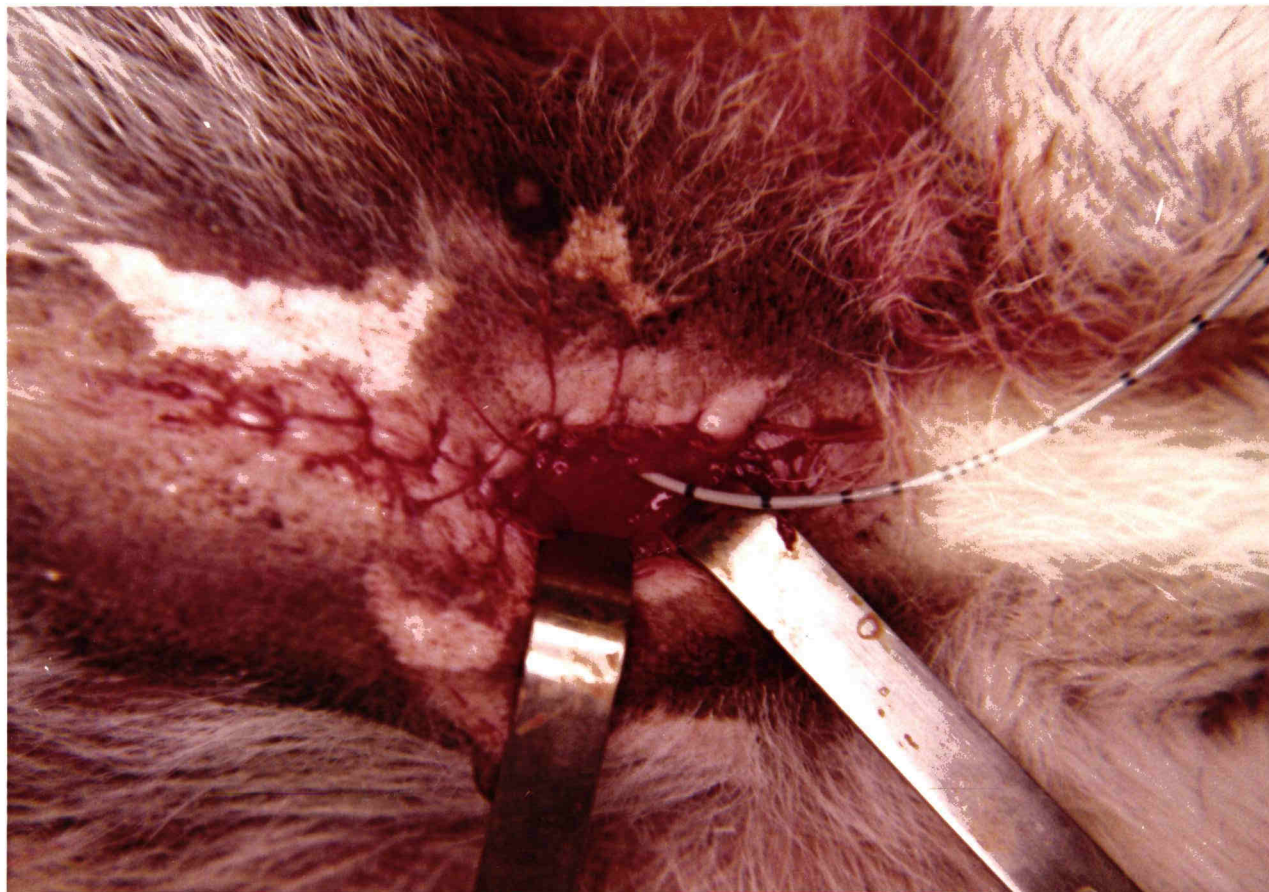


FIGURA 23

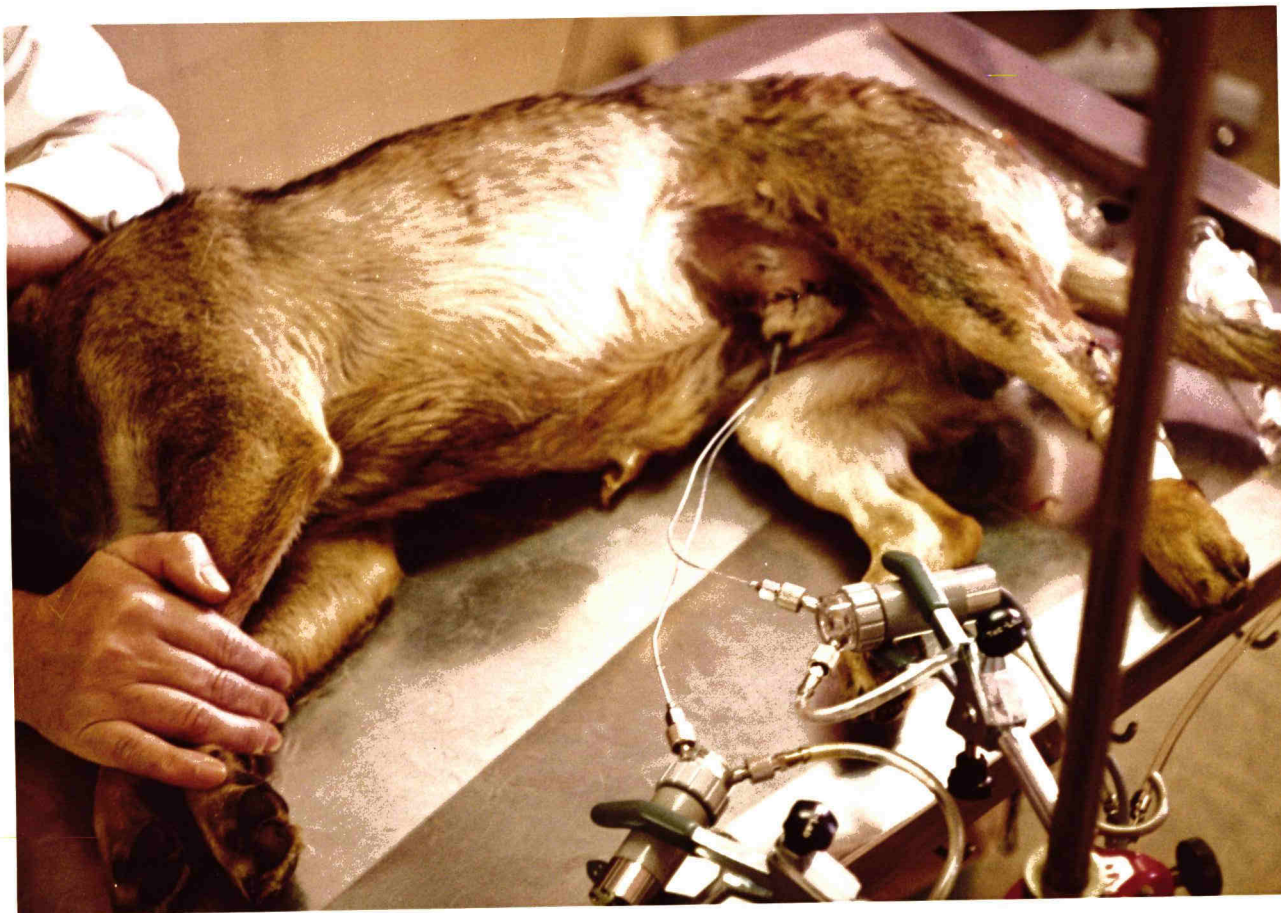


FIGURA 24

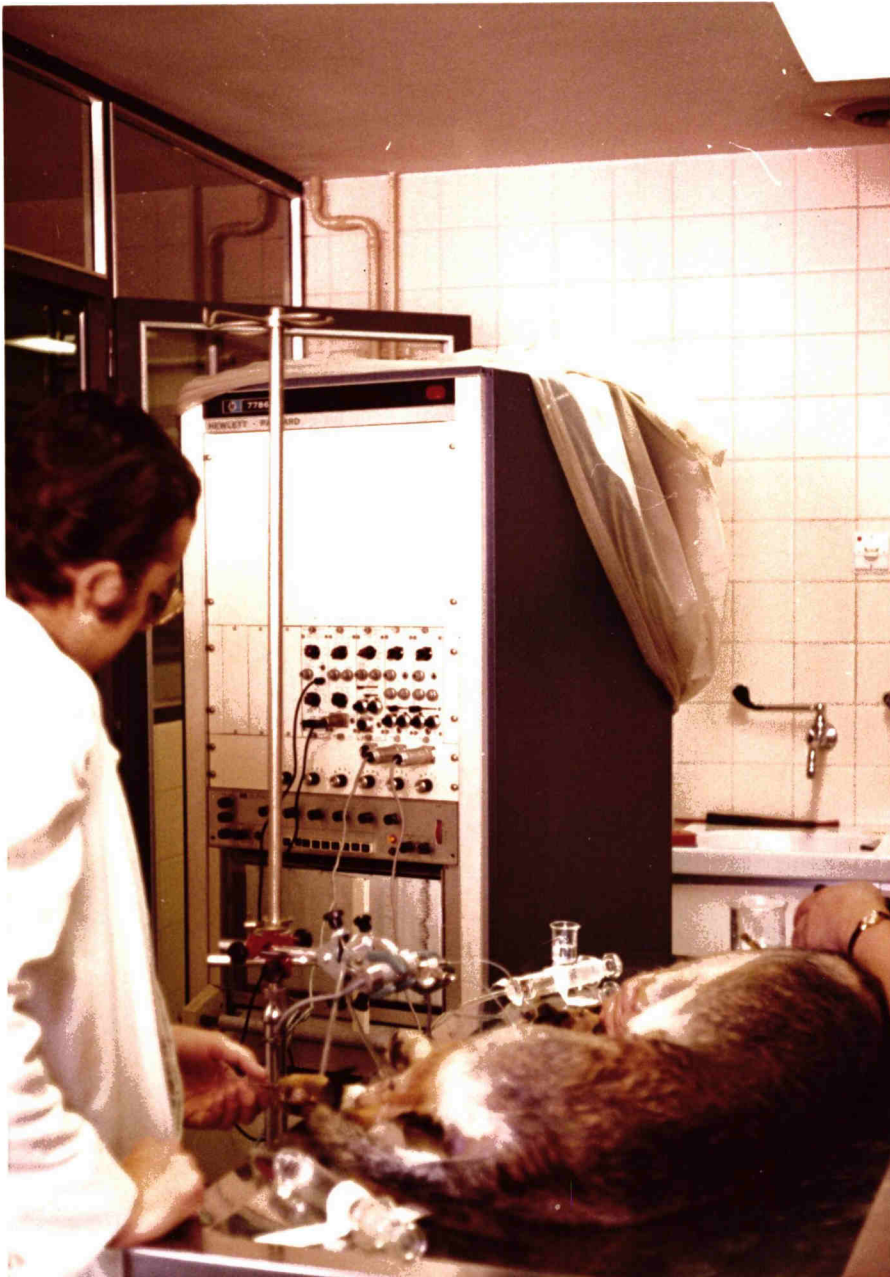


FIGURA 25

contracciones bruscas y rápidas, que requieren entre 5 y 30 minutos para dar paso a ondas peristálticas normales, dependiendo su número y forma de la hidratación en ese momento. FIG 26 —

A veces la sonda está colocada en tal situación que retransmite los latidos de la arteria renal o los movimientos respiratorios , o ambos a la vez. FIG 26 —

Si el cateter obstruye totalmente la luz ureteral, se producen contracciones anárquicas que poco a poco disminuyen en intensidad y frecuencia hasta desaparecer, descendiendo el tono basal hacia cero, que indica el grado final de descompensación. Movilizando la sonda o renovándola por otra de menor calibre se recupera la normalidad. FIG 27 —

Programamos el medicamento a estudiar, vias de administración y dosis conveniente.

Registramos los parámetros por uno de los dos canales, el que se mantiene con contracciones más constantes, y el otro lo desconectamos de la sonda ureteral para en ésta medir el flujo urinario, en gotas por minuto, para evitar datos erróneos, que nos inducirían a creer como cambios provocados por la droga, los que sólo serían debidos a cambios del flujo.

Como vias de administración hemos empleado la via intramuscular, la via intravenosa a través de las safenas canalizadas, la via intraarterial por punción de la femoral descubierta por una pequeña incisión, la via intracanalicular inyectando a través de los cateteres ureterales y la via intraaórtica en las laparatomías de nuestro segundo modelo experimental.

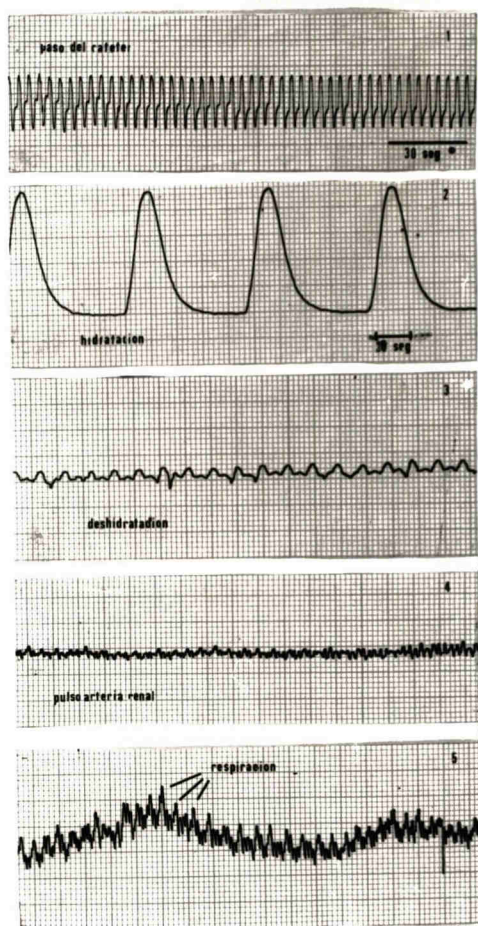


FIGURA 26

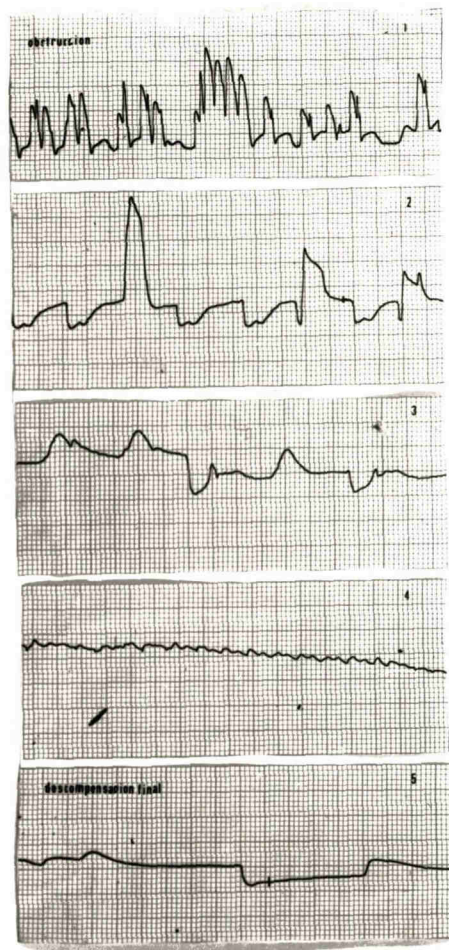


FIGURA 27

RESULTADOS

HISTAMINA Y ANTIHISTAMINICOS

La histamina (2,4-aminoetilimidazole) está formada por decarboxilación del aminoácido histidina.

BEST, DALE y THORPE la aislaron en 1.927.

La histamina actúa sobre el músculo liso vascular y las glándulas exocrinas. Es vasoconstrictor de arterias y arteriolas, pero vasodilatador de capilares. Es pobremente absorbida por el tracto gastrointestinal siendo inactivada por las bacterias intestinales. Es catabolizada por la imidazol-N-metiltransferasa, amonoaminooxidasa, o diaminooxidasa en ácido metil-imidazolacético o en ácido imidazolacético. Sus metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Clínicamente la histamina se asocia a trauma, alergia, cefaleas y cicatrización. Es usada en el test de secreción gástrica, en el diagnóstico del feocromocitoma y en la desensibilización de algunas jaquecas "histamínicas".

BUTCHER⁷⁴, SLEATOR⁷⁴ y SCHMANDT⁷⁴ en 1.957 encontraron que la histamina incrementaba la velocidad de transmisión y frecuencia de la contracción ureteral, acortándose el periodo refractario, pero sin cambios del potencial de acción.

Numerosos autores, BENJAMIN⁷⁵, BORGSTEDT⁵³, EMMEL⁷⁵, BETHEIL⁷⁵, ROTHMAN, FRIG-NANI⁷⁶, y PEZZOULLI⁷⁶, han demostrado la estimulación "in vitro" de trozos de ureter aislados, introducidos en diferentes concentraciones de compuestos de histamina, concluyendo que la histamina facilita el reflejo peristáltico ureteral por una acción directa sobre la fibra muscular lisa.

Nosotros hemos encontrado:

1. La observación directa de los ureteres en perros laparatomizados tras la inyección intravenosa de 0,07 mgr. por Kgr, de peso, de fosfato de histamina, demuestra al cabo de unos 15 segundos un aumento del peristaltismo ureteral rápido y violento, el calibre disminuye y el ureter pa-

lidece intensamente. Estos efectos alcanzan su máximo en uno o dos minutos , durando unos tres minutos y volviendo gradualmente a relajarse hasta alcanzar la normalidad. FIG 28

2. En perros con extrofia vesical se comprueba:

Supresión del goteo ureteral durante 3 a 5 minutos.

Aparece progresivamente un goteo en aumento superior al normal durante 10 a 15 minutos.

La presión ureteral muestra una ligera elevación, unos 5 mm de Hg.

La presión basal aumenta claramente entre 10 y 15 mm. de Hg.

Hay un claro aumento del ritmo de las contracciones, 8 al minuto por término medio en las seis pruebas realizadas.

Muchas sustancias liberan histamina en los tejidos sanos o dañados como los enzimas proteolíticos, sales biliares, lisolecitina, etc. y otros compuestos de peso molecular alto incluidos en los plasmas expander, ovomucoides, sueros de caballo, d-tubocurarina, morfina, etc.,

Tras la inyección de estos preparados se desencadena la misma acción que con la histamina sobre la dinamia ureteral, aunque todo muy disminuido; la aparición de los efectos, el aumento del ritmo de las contracciones, el aumento de las presiones basales y la disminución del flujo urinario. Sin embargo el tiempo de acción es más largo.

La histamina es un preparado de poco valor práctico por su peligrosidad. Por ello se han buscado derivados, análogos a la histamina o sintetizados, que le sustituyan. Su administración causa los mismos efectos, aunque más suaves y de más larga duración.

Los antihistamínicos aceleran la contracción ureteral y aplanan algo las ondas de presión, recogidas por el transductor. En este grupo se encuentran el citrato de tripelamina (Piribenzamina) y el hidrociorhidrato de difenidramina (Benadryl).

La histamina inyectada a continuación de estos preparados queda

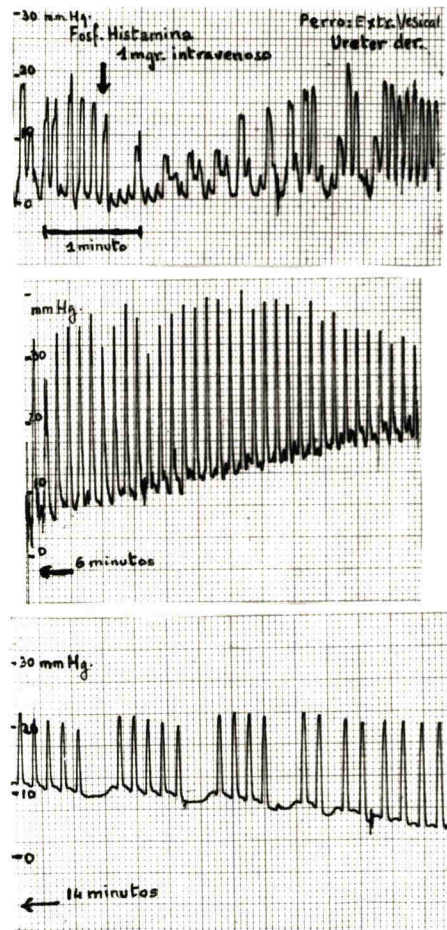


FIGURA 28

abolida en su acción o disminuida sensiblemente.

NOVOCAINA

Es un ganglioplégico, bloqueante ganglionar. Paraliza la sinapsis ganglionar bloqueando el paso de los impulsos que llegan por las fibras preganglionares, impidiendo o anulando la liberación de acetilcolina.

Se caracteriza, primero, por ser un buen anestésico local, por conducción e infiltración. Tiene acciones vasodilatadoras, espasmolítica de fibra lisa y eutrófica sobre los tejidos. Entre su polifacetismo, además de ser inhibidora de la colinesterasa, tiene acciones endoteliales, antihistamínicas, sobre centros vegetativos, etc.

Desde MACHT se conocen sus efectos "in vitro", inhibidores de la actividad ureteral. No hemos encontrado referencias sobre su comportamiento "in vivo".

Nuestros hallazgos han sido:

1. Hemos realizado 12 pruebas en perros con extrofia vesical.
2. Hemos inyectado a través de uno de los cateteres, dejando al otro de testigo, 2 c.c. de novocaina al 2%.
3. La actividad ureteral se incrementa en las primeras contracciones, sin duda debido al aumento del volumen intraureteral. FIG 29 —
4. A continuación aparece una ausencia total de peristaltismo que se prolonga durante más de 10 minutos.
5. Al cabo de éste tiempo aparecen unos trenes de contracciones anárquicas que se prolongan, en algunos casos, hasta los 25 minutos.
6. De forma gradual comienzan a aparecer contracciones normales.
7. La línea basal de presiones, elevada bruscamente al inyectar la droga, disminuye lentamente hasta alcanzar los valores normales.
8. La vía endovenosa e intraarterial han sido inefectivas.

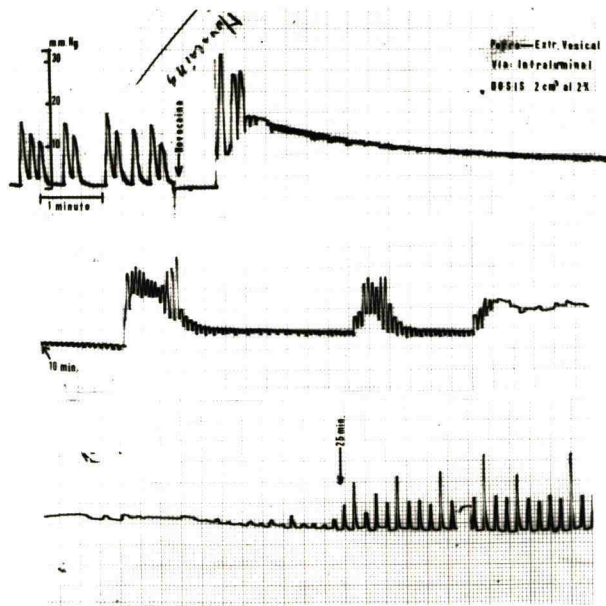


FIGURA 29

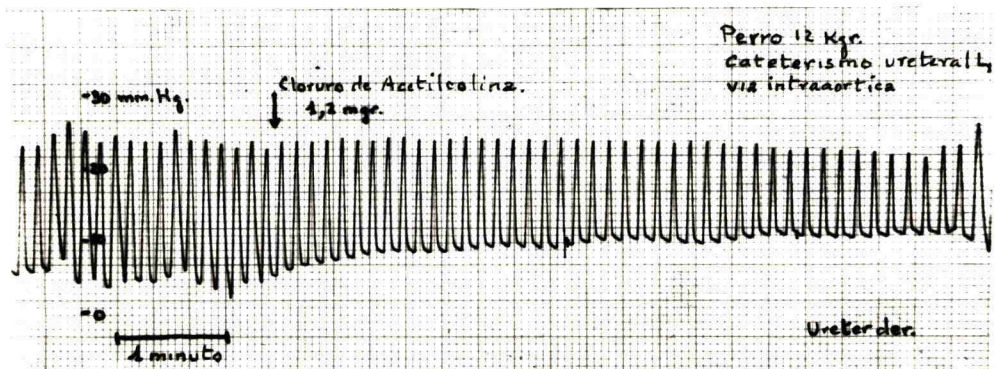


FIGURA 30

ACETILCOLINA

El alcaloide colina fué obtenido a mediados del siglo pasado y da lugar a una serie de ésteres y similares, entre los que destacan:

Acetilcolina.

Acetil-3-metil-colina (Metacolina)

Carbaminoilcolina. Carbacol (Doryl al estado de cloruro)

Carbaminoil-3-metilcolina. (Betanecol)

Fosforilcolina.

La acetilcolina se identifica como la sustancia vagal. Es factor fundamental en la transmisión sináptica y en las terminaciones de las fibras colinérgicas.

Se le señalan dos tipos de acciones, una de tipo estimulante colinérgica, denominada muscarínica, y otra estimulante de las células ganglionares y de las fibras musculares estriadas, acción nicotínica, pero que a altas dosis es bloqueante de las placas motoras en el músculo, acción curárica.

"In vitro", múltiples experimentos de diferentes autores, no recogen alteración de la dinamia ureteral en el ureter del perro, sin embargo hay una gran diferencia con respecto a otras especies, numerosos trabajos encuentran una aceleración de las contracciones ureterales por la acetilcolina en el ureter humano aislado, del cerdo, de la rata y de la vaca.

BOYARSKY no encuentra resultados concordantes de unas pruebas a otras.

"In vivo" nuestros resultados han sido:

1. Hemos utilizado los dos modelos experimentales.
2. Dosis de hasta 1 mgr. por Kgr. de peso por via endovenosa y 0,1 mgr. por Kgr. de peso por via intraarterial e intraaórtica.
3. Registramos un ligero aumento de la frecuencia peristáltica,

1 al minuto, no constante en la serie efectuada. FIG 30—

4. No aumento en la presión marcada por las ondas contráctiles.

5. Marcado aumento de la presión basal, de 3 a 4 mm. de Hg., constante en todas menos una prueba, que aparece al medio a un minuto de la inyección intravenosa y casi instantánea por vía intraórtica.

6. La respuesta se mantiene durante 10 a 15 minutos, volviendo al cabo de éste tiempo a recuperar su posición la línea basal.

ATROPINA

Alcaloide natural de las solanáceas. Anticolinérgico. En clínica ha sido superado su uso en casi todas sus aplicaciones clásicas. Sigue utilizándose en Oftalmología, Gastrología y Preadnestesia.

Se utiliza en forma de sulfato.

"In vitro", mientras se describen numerosas experiencias sin objetivar cambios en la dinamica ureteral, en otras series de diferentes autores aprecian en un 60 a 70 % de las preparaciones, un enlentecimiento del ritmo de las contracciones a dosis bajas de atropina, y una parada total de las mismas elevando la concentración del fármaco, en el que está introducido el segmento ureteral.

"In vivo" hemos encontrado:

En clínica humana

1. En seis exploraciones ureterales a cielo abierto, por diferente patología, no hemos encontrado alteración del ritmo peristáltico ureteral tras la administración de 1 mgr. de sulfato de atropina por vía endovenosa.

2. En dos cateterismos ureterales con manometría subsiguiente no hemos encontrado variación significativa tras la administración de 1 mgr. de sulfato de atropina por vía endovenosa.

En perros

1. En modelo con extrofia vesical hemos realizado una serie de 10

pruebas.

2. A dosis de 0,5 mgr. por Kgr. de peso, en 50 c.c. de suero salino, gota a gota, endovenosa, se ha producido un ligero retardo del ritmo de las contracciones y pequeña disminución de las presiones intraureterales. FIG 31 —

3. En 8 pruebas, a dosis menores de 2mgr., en inyección única, intraarterial o intravenosa, no se han recogido cambios apreciables.

ADRENALINA

En condiciones fisiológicas, se encuentra en la sangre en mínimas porciones.

Aislada de la médula adrenal donde se halla junto con otras hormonas. Simpaticomimética, estimuladora de los alfa y beta receptores. No se absorbe por vía digestiva. Tiene acciones vasoconstrictoras e hipertensoras, hiperglicemiantes y broncoespasmolíticas.

En los tratados de Farmacología consultados no se describe acción alguna sobre las vías excretoras altas urinarias.

"In vitro" casi todos los trabajos demuestran la actividad de la adrenalina en la dinámica ureteral. En soluciones de hasta 1: 10 millones, pueden incrementarse visiblemente las contracciones ureterales.

"In vivo" hemos constatado:

1. No hemos podido realizar prueba en clínica humana por carecer de ocasión apropiada.
2. Hemos realizado 11 pruebas en perros con extrofia vesical.
3. En 8 casos dosis únicas de 0,05 mgr. por Kgr. de peso.
4. En 3 pruebas, perfusión intravenosa a razón de 0,001 mgr. minuto por Kgr. de peso.
5. Dos pruebas han sido desechadas por cambios en el flujo.
6. En el resto de las pruebas, constantemente, hemos apreciado un fuerte incremento, de hasta un 100 % , de las contracciones ure-

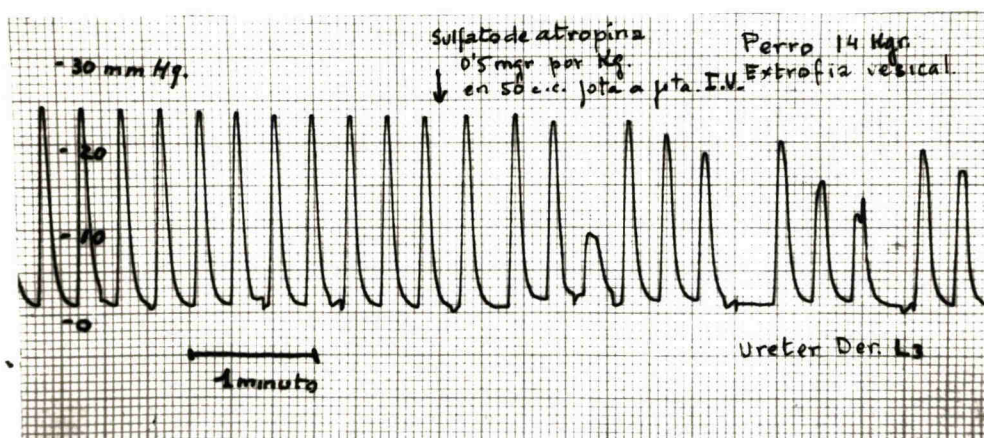


FIGURA 31

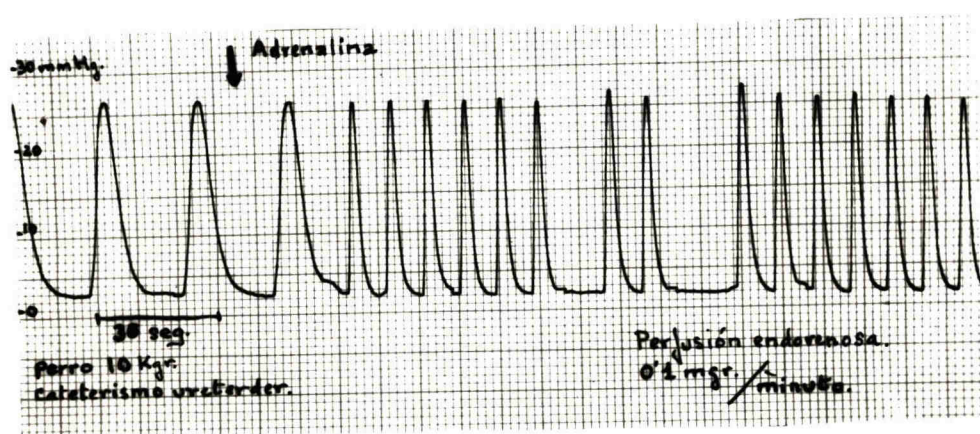


FIGURA 32

terales. FIG 32

7. No hemos encontrado cambios en las presiones basales ni de las ondas contráctiles.

PROSTIGMINA

Alcaloide sintético de constitución parecida a la fisostigmina, es un inhibidor de la colinesterasa. Sus acciones reproducen, pues, las de la acetilcolina.

Tiene un amplio empleo en clínica. En Urología, clásicamente, y vigente en nuestros días, se utiliza como activador del peristaltismo, para el tratamiento expulsivo de los cálculos ureterales.

No hemos encontrado referencias de su comportamiento "in vitro" o "in vivo".

Sorprendentemente hemos constatado:

1. En clínica humana por observación directa, aprovechando exposiciones quirúrgicas del ureter, no hemos encontrado acción alguna ante dosis variables de Prostigmina usadas en la Anestesia.

2. Ha sido el producto más usado, 18 pruebas, en nuestra serie de perros.

3. Se ha inyectado por vía endovenosa, intraarterial e intracanalicular en la luz ureteral.

4. En ninguna de las pruebas se han encontrado cambios de los parámetros, que pudiesen ser referibles al uso de la droga. FIG 33 —

OXITOCINA

Es una hormona post-hipofisaria. Fué la primera hormona polipéptida lograda por síntesis. Se emplea en clínica en inercias uterinas y en la inducción al parto.

No hemos encontrado referencias de su comportamiento "in vitro".

De nuestro estudio deducimos:

1. No hemos tenido ocasión de comprobar sus efectos en clínica humana.

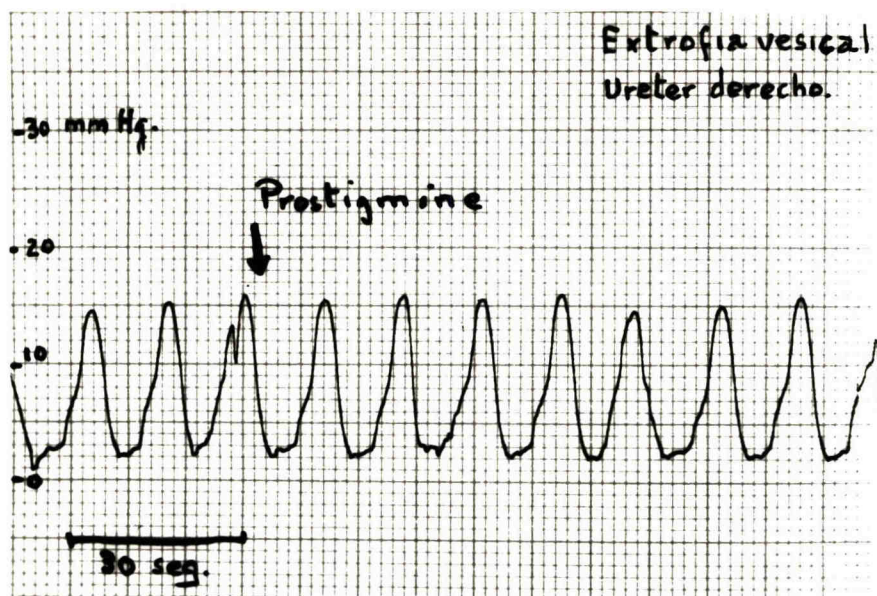


FIGURA 33

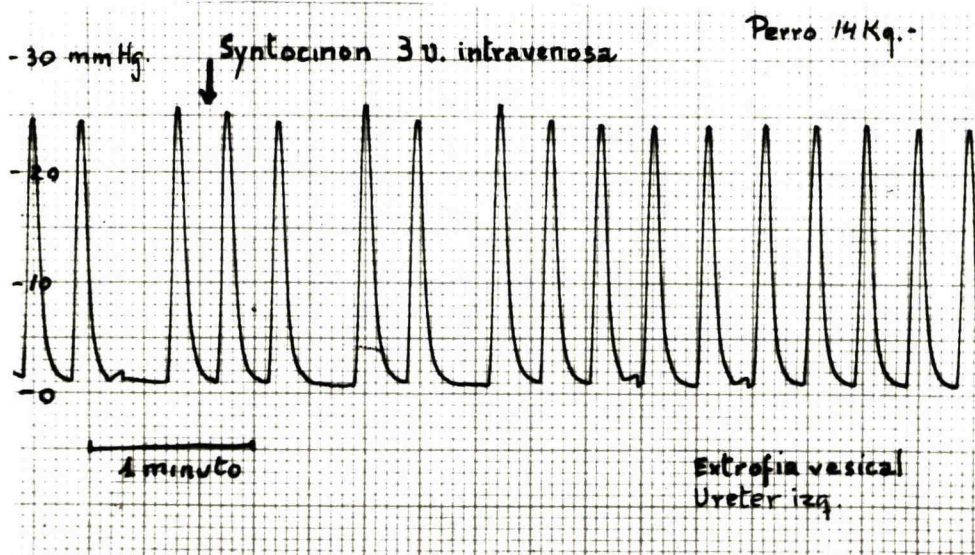


FIGURA 34

2. Hemos efectuado 3 pruebas en perras con extrofia vesical.

3. El producto comercial empleado ha sido Syntocinón, a dosis de 0,2 unidades por Kgr. de peso, en inyección intravenosa única.

4. Se registra un claro aumento del ritmo de las contracciones ureterales. FIG 34 —

5. El efecto comienza dentro del minuto siguiente a la aplicación del fármaco y se prolonga entre tres y seis minutos.

6. El flujo urinario en el ureter contralateral en dos de las tres pruebas estaba apreciablemente disminuido.

HEXAMETONIUM

De los compuestos de metonio es el ejemplo más típico de bloqueante por acción competitiva con la acetilcolina.

En sujetos normotensos disminuye el filtrado glomerular, pero en hipertensos produce el efecto contrario, disminuyendo la resistencia vascular con aumento del flujo sanguíneo renal.

No hemos encontrado referencias de su comportamiento "in vitro" o "in vivo" en la dinámica ureteral.

En nuestro medio urológico lo venimos empleando en tenesmos vesicales, preparación en cistoscopias, anurias reflejas y aunque de efectos inconstantes en cólicos ureterales.

1. Los resultados en clínica humana no podemos valorarlos bien, dado, la vía de administración oral y su acción al cabo de varias horas que imposibilitan unas referencias estabilizadas. Nuestra impresión es de poca efectividad.

2. En perros con extrofia le hemos utilizado en cuatro ocasiones.

3. Utilizamos una solución estable, amablemente preparada para nosotros por el Laboratorio fabricante, (Fides), en ampollas de 50 mgr. de Bromuro de Emepronio.

4. En los cuatro casos no hemos encontrado efectos valorables. FIG 35

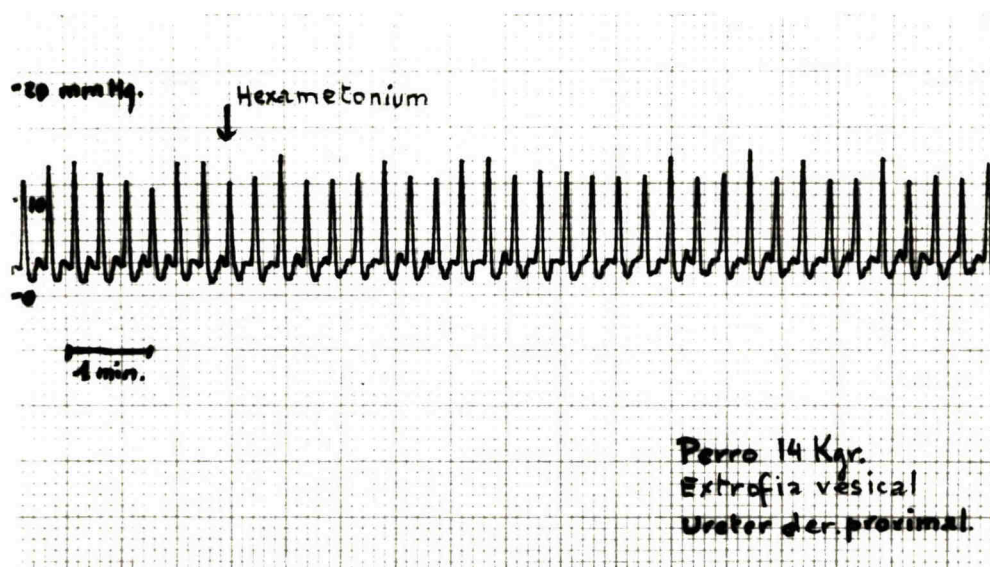


FIGURA 35

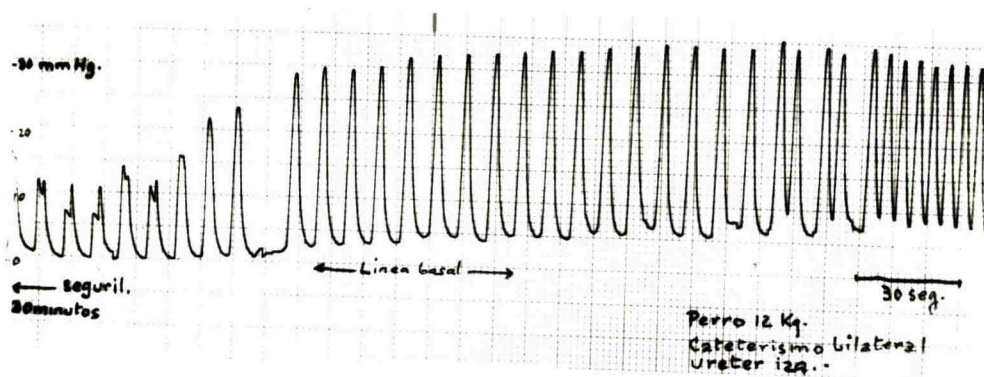


FIGURA 36

DIURETICOS

1. "In vitro" no tienen efectos sobre segmentos ureterales.
2. "In vivo" en clínica humana tienen un marcado efecto sobre el peristaltismo ureteral, y sobre las presiones intraureterales pero siempre en relación con el aumento del flujo urinario por lo que no valoramos sus resultados.
3. En diez pruebas realizadas en nuestros dos modelos de perros hemos utilizado mercuriales con contenido^{de} 20 mgr. de mercurio por vía endovenosa y ácido etacrínico en dosis intravenosas de 10 mgr. por Kgr. de peso.
4. Hay un aumento del ritmo de contracciones, de las presiones intraureterales y de las líneas basales de presión. FIG36
5. En los mercuriales aparecen los efectos lentamente, a los 20 minutos y se prolonga su acción aún después de la primera hora.
6. Con ácido etacrínico aparece su acción a los pocos segundos de la inyección y desaparece antes de los diez minutos.
7. En ambos casos la diuresis por minuto, medida en el otro ureter se encontraba aumentada.

OTROS PREPARADOS

Hemos realizado pruebas con otros muchos fármacos, con efectos nulos.

1. DIGITAL FIG37
2. ESTROFANTO
3. ANTIBIOTICOS. Penicilina, Tetraciclina, Gentamicina.
4. CORTICOSTEROIDES. 6-metil-prednisolona.
5. HEPARINA. Heparina sódica al 1 %.
6. SULFATO DE MAGNESIO
7. ESPASMOLITICOS DE SINTESIS. Baralgin. Palerol.
8. CONTRASTES IODADOS. Urografín.

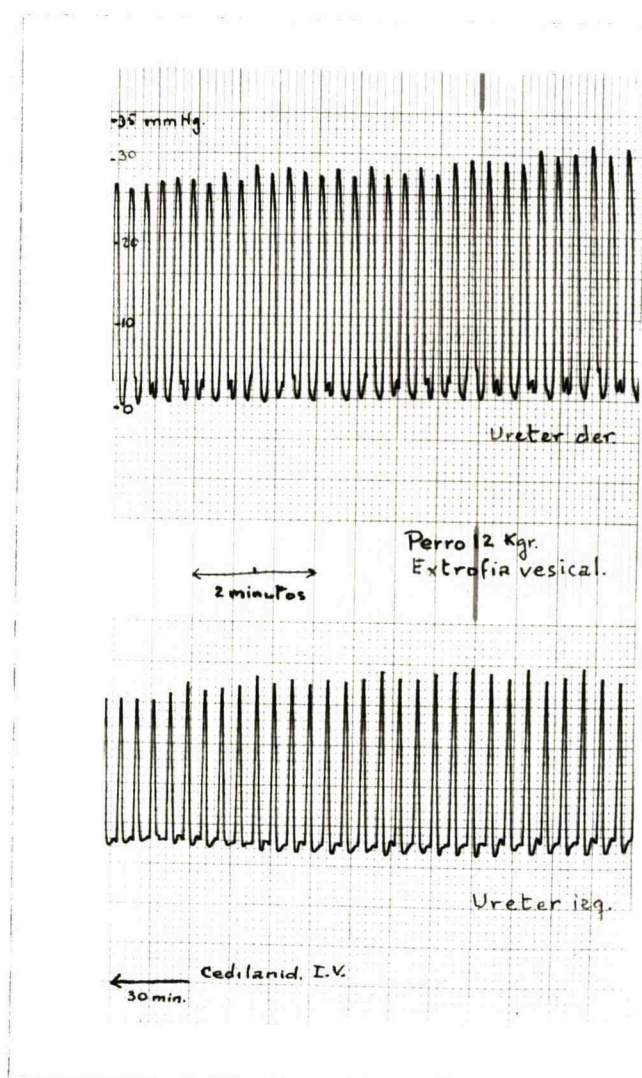


FIGURA 37

DISCUSSION

Hemos utilizado para el registro de la actividad ureteral, el número de contracciones en la unidad de tiempo, las presiones basales intraureterales y la morfología de la onda de contracción.

No nos ha sido posible llevar a la práctica, como era nuestra idea inicial, la toma de potenciales eléctricos ureterales, durante la realización de las pruebas, por innumerables motivos, a pesar de tener montada la técnica y poseer unos conductores finísimos, facilitados amablemente por el Profesor MIR, al que agradecemos sus orientaciones de hace cuatro años, cuando comenzamos esta tesis.

Sólo conseguíamos complejos aislados descifrables, que poca utilidad tenían en unas pruebas de medicamentos en que el largo tiempo de registro era esencial para valorar resultados.

Hemos revisado la Anatomía y Fisiología ureteral, desde nuestro punto de vista urológico y quizás hallamos apuntado alguna originalidad en nuestro concepto, más bien mecanicista de cirujano práctico.

Revisamos toda la bibliografía posible a nuestro alcance sobre el tema, y hemos compendiado y ordenado los resultados recogidos en la literatura sobre la actividad "in vitro" ureteral ante las diversas drogas. Los resultados son dispares y creemos debidos a los diferentes medios usados.

"In vivo" en clínica humana, hemos utilizado, en lo posible, los enfermos a nuestro cuidado, para establecer unos resultados que como se comprenderá, no hemos podido afinar como sería nuestro deseo, dadas las limitaciones que la dosis, el tratamiento necesario del paciente, y la exploración en sí, nos marcaban en cada momento.

En pruebas con animales hemos utilizado el perro, por su tamaño, calibre ureteral y estar más familiarizado con la cirugía en este animal. Nos obligaba a seccionar las cuerdas vocales una semana antes de

intervenirle para evitar los ladridos que molestaban a los vecinos de un populoso barrio de Barcelona.

Incuestionable ha sido el hallazgo de la acción aceleradora de la adrenalina sobre el ritmo contráctil ureteral. Este mismo hallazgo nos planteaba el problema de si no serían erróneas las pruebas positivas de algunos fármacos y serían sólo debidas a que liberaban secundariamente catecolaminas enmascarando así el resultado del fármaco experimentado.

BOYARSKY nos ha sacado de dudas al leer su última comunicación en que practicaba suprarenalectomia bilateral en perros y llegaba a parecidas conclusiones aunque en algunos casos algo atenuadas.

Este mismo autor ha comprobado otros medicamentos no usados en nuestra serie. Ha demostrado actividad con isoproterenol, dicloroisoproterenol y diazóxido que disminuyen o anulan el peristaltismo ureteral y aceleran el mismo, la tironina, ciertas prostaglandinas, cocaína y sobre todo la nicotina que actúa localmente y por vía parenteral. Efectivamente, de nosotros era conocido el hecho del aumento de las contracciones ureterales, en las exploraciones radiológicas, al solicitar al paciente que fume varios cigarrillos.

Cierto es que en nuestro estudio, se nos escapan la influencia de numerosos factores, hormonales, vasculares, temperatura, etc., y principalmente el factor renal, que de hecho han de ser influenciados por el fármaco y alterar la dinámica ureteral, antes que el mismo medicamento, pero también hemos de pensar que todos estos intentos, aunque imperfectos, ayudarán a despejar las grandes lagunas, que en todos los tratados de Fisiología y Farmacología encontramos, al buscar datos de las olvidadas vías urinarias altas.

Como vemos, no es mucho lo que nos ofrece la Farmacología aplicada a la dinámica de las vías altas, pero tampoco es tan negativa co-

mo creíamos hasta hace poco y sobre todo es el comienzo de un capítulo que con toda seguridad ha de dar mayores frutos.

CONCLUSIONES

1- La histamina produce un aumento del peristaltismo ureteral, rápido y brusco. Eleva la presión intraureteral.

2- Los antihistamínicos aceleran medianamente las contracciones ureterales.

3- La novocaína inyectada en la luz ureteral produce una ausencia total de peristaltismo que se prolonga más de 10 minutos, la vía endovenosa y la intraarterial son inefectivas.

4- La acetilcolina por vía endovenosa, intrarterial e intraaórtica provoca un ligero aumento del peristaltismo ureteral con marcada subida de las presiones basales intraureterales.

5- La atropina produce un ligero retardo del ritmo de las contracciones ureterales y pequeña disminución de las presiones intraluminales.

6- La adrenalina es manifiesta y constantemente activa, produciendo un incremento de hasta el 100 % del número de ondas ureterales en la unidad de tiempo. No produce cambios en las presiones intraureterales.

7- La prostigmina es totalmente inactiva.

8- La oxitocina produce un claro aumento del ritmo de las contracciones ureterales. No tiene efecto sobre la presión intraureteral.

9- El hexametonium no tiene actividad sobre la dinámica ureteral.

10- Los diuréticos aumentan el ritmo contráctil así como las presiones intraureterales, pero todo en razón directa al aumento del flujo urinario producido.

11- Digital, estrofantó, penicilina, tetraciclina, gentamicina, prednisolona, heparina, sulfato de magnesio, espasmolíticos de síntesis y contrastes iodados, no ejercen cambios sobre la dinámica ureteral.

BIBLIOGRAFIA

- 1- LAPIDES, J.: J. Urol. 59:501-537. 1.948.
- 2- TRATTNER, H.R.: Z. Urol. Chir. 34:365-377. 1.932.
- 3- " J. Urol. 28:1-33. 1.932.
- 4- SMITH, I.: Brit. J. Surg. 34:182. 1.946.
- 5- MACLEAN, J.T.: Brit. J. Urol. 26:127. 1.954.
- 6- MACKELVIE, A.A.: Brit. J. Urol. 27:124. 1.955
- 7- SCOTT, R.: Brit. J. Urol. 42:150. 1.970.
- 8- CORNEY, C.: Brit. J. Surg. 58:316. 1.971.
- 9- CAMPBELL, J.E.: Amer. J. Roentgen. 99:577-584. 1.967.
- 10- DAVID, V.C. y col.: Archives of Surgery. 2,153. 1.921.
- 11- GRUBER, C.M.: Journal of Urol. 21:567. 1.929.
- 12- MACKENZIE, D.W.: Journal of Urol. 34:516. 1.935.
- 13- PARKER, A.E.: Journal of Urol. 43:811. 1.940.
- 14- ROSS, J.A.: Brit. J. Urol. 20:125. 1.948.
- 15- MITCHELL, G.A.: Anatomy of the Autonomic Nervous System.(Livingstone)
- 16- SATANI, Y.: Journal of Urol. 3:347. 1.919.
- 17- SCHNEIDER, W.: Zeitschrift für Anatomie. 109:187-196. 1.970.
- 18- TANAGHO, E.A. y PUGH, R.C.B.: Brit. J. Urol. 35:151. 1.963.
- 19- HUTCH, J.A.: Journal of Urol. 68:457. 1.952. y 71:412. 1.954.
- 20- GIL VERNET, S.: Patologia urogenital. Ed. Paz Montalvo. 1.955.
- 21- YOUNG, M.M.: Hartcourt. Brace and Co. New York. 1.940.
- 22- CAMPBELL, L.: J. Urol. 65:1. 1.961.
- 23- KIIL, F. The function of the ureter and renal pelvis. Saunders, Filadelfia
- 24- TOTH, L.A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67:70-72. 1.948.
- 25- SCHICK, E. y TANAGHO, E.A.: Journal of Urol. 109:187. 1.973.
- 26- BRU, L.: Fisica. 1.964.
- 27- EL-BADAWI, A. y SCHENK, E.A.: Ame. J. Anat. 126:103-119. 1.969.
- 28- NOTLEY, R.G.: Brit. J. Urol. 40:37-53. 1.968 y 42:439. 1.970
- 29- DAVIS, D.M. y ZIMSKIND, P.D.: Journal of Urol. 90:677. 1.963.

- 30- BOZLER, E.: Amer. J. Physiol. 124:502-510. 1.938.
- 31- " : Amer. J. Physiol. 122: 614-623. 1.938.
- 32- WEISS, R.M., WAGNER, M.L. y HOFFMAN, B.F.: Investigative Urologie. 5:42.
- 33- KOBAYASHI, M.: Tohoku J. Exp. Med. 83:220-224. 1.964.
- 34- NARATH, P.A.: Dynamics of upper urinary tract. Gryne- Stratton. N.Y. 1.951
- 35- SHIRATORI, T. y KINOSHITA, H.: Tohoku J. Exp. Med. 73:103-111. 1.961.
- 36- TORBEY, K. y LEADBETTER, W.F.: Journal of Urol. 90:395. 1.963.
- 37- Shalit, S. y MORALES, P.: Journal of Urol. 96:875-884. 1.966.
- 38- BOYARSKY, S., LABAY, P. y GLENN, J.F.: Journal of Urol. 99:533. 1.968.
- 39- FORBES, M., UNDERWOOD, J. y EMERY, J.L.: Brit. J. Urol. 42:158. 1.970.
- 40- ROTH, G.B.: Amer. J. Physiol. 44:275-289. 1.917.
- 41- MACHT, D.I.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 6:591-594. 1.914-1.915.
- 42- " " " " " 8:155-166. 1.916.
- 43- " " " " " 8:261-271. 1.916.
- 44- " " " " " 9:197-216. 1.917
- 45- " " " " " 9:287-303. 1.917.
- 46- " " " " " 12:255. 1.919.
- 47- " " Journal of Urol. 1:97. 1.917.
- 48- LUCAS, D.R.: Med. News. 87:88. 1.905.
- 49- " " Amer. J. Physiol. 17:392-407. 1.907.
- 50- " " " " " 22:245-278. 1.908.
- 51- WU, P.P.T.: Journal of Urol. 30:307-318. 1.933.
- 52- BORGSTEDT, H.H.: Fed. Proc. 18:1.458. 1.958.
- 53- " " J. Pharmacologic Ex. Ther. 136:386. 1.962.
- 54- GOULD, D.W., HSIEH, A.C. y TINCKLER, L.F.: J. Physiol. 129:425. 1.955.
- 55- BOZLER, E.: Amer. J. Physiol. 122:614-623. 1.938
- 56- " " " " 124:502-510. 1.938.
- 57- " " " " 136:543-552. 1.942.
- 58- " " " " 149:299-301. 1.947.
- 59- " " " " 199:299-300. 1.960.

- 60- CUTHBERT, A. W.: J. Physiol. (Londres). 180:225-238. 1.965.
- 61- KOBAYASHY, M. y IRISAWA, H.: Amer. J. Physiol. 206:205. 1.964.
- 62- BOYARSKY, S. y LABAY, P.: Invest. Urol. 4:1-8. 1.966.
- 63- " " Med. Serv. J. Canada. 22:601-612. 1.966.
- 64- " " Invest. Urol. 4:351-365. 1.967.
- 65- " " " " 5:200-202. 1.967.
- 66- " " " " 4:9-11. 1.966.
- 67- " " Fed. Proc. 26:554-558. 1.967.
- 68- " " " " 27:2. 1.968.
- 69- " " " " 21:318- 1.962.
- 70- " " Ureteral Dynamics. Williams & Wilkins Co. 1.972.
- 71- ENSOR, R.D., BOYARSKY, S. y GLENN, J.F.: J. Urol. 97:240. 1.970.
- 72- KIIL, F.: The function of the ureter. W.B. Saunders Co. Philadel. 1.957.
- 73- MORALES, P., CROWDER, C.H., FISHMAN, A.P. y MAXWELL, M.H.: Amer. J. Physiol. 163:454-460. 1.950.
- 74- BUTCHER, H.R., SLEATOR, W. y SCHMANDT, W.P.: J. Urol. 78:221. 1.957.
- 75- BENJAMIN, J., BETHEIL, J., EMMEL, V.: J. Urol. 75:25-42. 1.956.
- 76- FRIGNANI, L. y PEZZOULLI, G.: Presse Med. 47:1002-1005. 1.951.